UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 54

LES ANÉMIES

DES

ÉTATS HYPOTHYROÏDIENS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 décembre 1937

PAR

Jean-Camille-Jules DURIEUX

Élève du Service de Santé de la Marine
Interne des Hôpitaux
Né à TOULON (Var), le 25 mai 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
CARLES, professeur .....
DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*
FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1937

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 54

LES ANÉMIES

DES

ÉTATS HYPOTHYROÏDIENS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 décembre 1937

PAR

Jean-Camille-Jules DURIEUX

Élève du Service de Santé de la Marine
Interne des Hôpitaux

Né à TOULON (Var), le 25 mai 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
CARLES, professeur .....
DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*
FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1937

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie		Chirurgie générale	LOUBAT.
id.	DUFOUR.	id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmacent. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut que	AURIAC.
Physiologie	PETITEAU.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU
Puériculture	FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE — A MON PERE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma très grande affection.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON ONCLE

Le Docteur C. DURIEUX

A MON GRAND-ONCLE

Le Docteur C. CHABANNES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE ET DE LA FACULTE

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A R. DE LACHAUD

Interne des hôpitaux de Bordeaux.

Dont les conseils et la sûre amitié nous furent d'un grand secours dans ce travail. Nous l'en remercions bien vivement.

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE ANNEXE DE MEDECINE NAVALE
DE ROCHEFORT

A Monsieur le Médecin général CAZAMIAN

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Médecin en chef FERRET

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

A MES MAITRES
DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A MES JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait l'honneur de présider notre thèse.

Nous garderons le souvenir ineffaçable de son enseignement si lumineux et si vivant.

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'accueil bienveillant que nous avons toujours trouvé dans son service.

LES ANÉMIES

DES

ÉTATS HYPOTHYROIDIENS

INTRODUCTION

Lentement, la médecine s'est dégagée de l'arsenal des recettes magiques et des préceptes jalousement transmis que le guérisseur primitif dressait contre les divinités terrifiantes, les influences morbides indéterminées, mystérieures et redoutables.

Déjà, le médecin du Moyen Age mire les urines au lit du malade, prend appui sur les phénomènes naturels. Vésale dissèque dans ses caves. Michel Servet succombe sur le bûcher de Calvin. De belles figures attentives se penchent sur le cadavre de *la Leçon d'anatomie*. Peu à peu, l'homme étreint le réel. Les maladies, dues à des miasmes, à des principes indéfinissables, hors de notre influence et de notre portée ? Non, mais bien à des agents vivants, actifs, perceptibles : l'hématozoaire de Laveran, les micro-organismes de Pasteur et de ses disciples.

Nombre de syndromes échappent encore à cette étiologie : mais les facteurs physiques, extérieurs à l'homme et l'influençant, sont eux-mêmes accessibles à la connaissance. La météoropathologie, science moderne, ne fait que reprendre, avec un sens tout nouveau de la précision, les craintes

vagues et les pressentiments mal exprimés des anciens, par exemple, la conception du maléfique vent d'Est des Assyriens.

L'étude chaque jour plus poussée des éléments naturels et des réactions infiniment complexes de l'organisme humain permet déjà d'entrevoir dans leurs grandes lignes le jeu délicat de la vie, l'agencement subtil des mécanismes de défense et d'équilibre. L'harmonie des phénomènes vitaux, la coordination nécessaire des différents organes sont assurées par des substances présentes dans le sang circulant, caractérisées chimiquement, au moins en partie. C'est la notion aujourd'hui universellement admise des sécrétions internes, dont l'étude constitue un chapitre essentiel de la médecine moderne, riche en applications pratiques. Si divers domaines en sont déjà bien explorés, d'autres sont encore peu connus et continuellement remaniés. Telle, par exemple, l'influence des glandes endocrines sur l'hématopoïèse. Le rôle du corps thyroïde dans la formation et la régénération des éléments sanguins a plus particulièrement retenu l'attention de nombreux auteurs dans ces dernières années. C'est ainsi qu'on a pu attribuer au dysfonctionnement thyroïdien des syndromes hématologiques nettement caractérisés, tels que différentes catégories d'anémies, des modifications leucocytaires, des états hémogéniques ou hémogéno-hémophiliques, etc. Nous nous attacherons ici à l'étude des anémies liées au déficit thyroïdien en général, c'est-à-dire au myxœdème et aux hypothyroïdies plus frustes.

L'influence des sécrétions internes sur la moelle osseuse hématopoïétique semble établie. Bien plus, divers auteurs ont suscité la notion du rôle sangui-formateur directeur de quelques glandes endocrines : une partie des éléments rouges du sang pourrait naître de la transformation des cellules glandulaires de l'hypophyse, en particulier, peut-être de la médullo-surrénale et de la thyroïde. Cependant cette intervention directe des glandes à sécrétion interne dans l'érythropoïèse n'est aps encore bien vérifiée. Leur influence

à distance par les hormones stimulant la moelle osseuse a été mieux étudiée et paraît aujourd'hui indéniable.

L'hormone thyroïdienne n'est pas seule en jeu, il s'en faut, dans la régulation des processus d'hématopoïèse. David Wilson, dans un article récent, signale que la formation et la décharge des cellules jeunes dans la circulation est contrôlée par des agents présents dans le sang circulant lui-même. Nombre de ces agents ne sont autres que les hormones hypophysaires, cortico-surrénales, ovariennes et thyroïdiennes. Par exemple, l'injection d'extrait cortico-surrénal provoque, d'après Rogoff et G. N. Stewart [45], un très net accroissement des hématies; l'adrénaline amène une leucocytose avec augmentation de tous les types de cellules et un accroissement relatif des lymphocytes. Encore ne s'agit-il peut-être pour l'adrénaline que d'un simple effet de spléno-contraction. Cependant, des faits cliniques et expérimentaux permettent d'envisager l'hypothèse d'une influence des surrénales sur l'hématopoïèse. L'effet des hormones sexuelles sur les organes sanguiformateurs est moins bien connu. Quant à l'hormone thyroïdienne, elle stimulerait la production des globules rouges et des lymphocytes et inhiberait la production des granulocytes. Différentes constatations du même ordre permettent d'éclaircir quelque peu l'étiologie de désordres sanguins, tels que les anémies et les leucémies. C'est ce qu'avait déjà fait entrevoir Naegeli, en soulevant l'hypothèse que les maladies sanguines d'étiologie obscure n'étaient peut-être dues bien souvent qu'à un dysfonctionnement endocrinien. Ainsi, la polycythémie vraie (maladie de Vaquez-Osler) serait due à un excès pituitaire basophile, stimulant secondairement le corps thyroïde; par contre, l'anémie aplastique serait liée à une sécrétion déficiente des cellules pituitaires basophiles. On a pu également fixer l'origine endocrinienne de certaines anémies jadis mal connues : l'anémie de l'ostéomalacie, parfois; quelques cas graves liés à des syndromes pluriglandulaires; diverses variétés d'anémies hyperchromes ou plus souvent hypochromes

accompagnant l'hypothyroïdisme; des états hypochromes encore, plus ou moins marqués, dans la maladie d'Adison, au cours des troubles hypophysaires (dystrophie adiposo-génitale) et génitaux. L'excès cortico-surrénal conditionnerait la leucémie myéloïde. L'insuffisance pluriglandulaire a aussi sa part dans la genèse des états agranulocytaires, où l'on peut parfois mettre en évidence des indices de déficience cortico-surrénale et ovarienne et des signes de dysfonctionnement thyroïdien. Dysfonctionnement thyroïdien encore dans la leucémie lymphoïde et dans la leucémie monocytique (Douglas Hubble [21]).

On conçoit donc le puissant intérêt de l'examen attentif des troubles endocriniens dans les maladies du sang, en particulier dans les anémies. On aura ainsi, dans nombre de cas, la base d'interprétations pathogéniques fructueuses, qui permettront de mettre en œuvre des thérapeutiques neuves et souvent efficaces. C'est là le résultat de recherches déjà anciennes, complexes, dont divers points restent encore à préciser.

HISTORIQUE

La présence d'un certain degré d'anémie dans de nombreux cas de myxœdème ne devait pas passer inaperçue. Les auteurs du siècle dernier avaient déjà pressenti les rapports du corps thyroïde avec les modifications sanguines. Pendant longtemps, on se borna à des constatations cliniques signalant la coexistence fréquente de l'anémie et du myxœdème. Puis des recherches expérimentales apportèrent des preuves solides du rôle de la glande thyroïde dans l'hématopoïèse. Nous exposerons d'abord dans ses grandes lignes l'historique des observations cliniques et des études hématologiques dans les états hypothyroïdiens chez l'homme. L'exposé des arguments expérimentaux nous retiendra ensuite plus longuement.

I. — *Observations cliniques et études hématologiques des hypothyroïdies chez l'homme.*

Si, dans un article original sur le myxœdème, Gull ne dit rien du sang (1880), Ord, trois ans plus tard, établit que « le sang examiné au microscope était sain ». Le premier, Charcot, dans une de ses cliniques sur le myxœdème, en 1881, estime, au contraire, que les myxœdémateux « peuvent être anémiques à un haut degré » et fait ressortir la pâleur généralement associée à cette affection. Horsly ne se contente plus d'impressions cliniques et aboutit à des conclusions plus précises : il démontre, en effet, qu'une anémie accentuée suit l'ablation de la glande thyroïde et vérifie la réduction du nombre des hématies dans ce cas. Kocher, en 1883, [28-1°], indique que le corps thyroïde exerce une

action spéciale sur le contenu cellulaire du sang, mais il s'attache surtout aux éléments de la série blanche. Il signale cependant dans l'hyperthyroïdisme un pourcentage légèrement accru des globules rouges et des modifications sanguines après la thyroïdectomie. En 1888, le rapport de la London Clinical Society sur le myxœdème établit « qu'associées à la chute de la température, se trouvent des modifications du sang, c'est-à-dire non seulement une anémie avec diminution des globules, mais encore une altération des proportions relatives des divers éléments du sang ». Ce rapport s'appuie déjà sur deux ordres d'arguments : cliniques, puisque 12 observations de myxœdème avec examens de sang y sont résumées; physiologiques, car la constatation d'un certain degré d'anémie dans le myxœdème est basée sur les modifications sanguines que présentent des chats thyroïdectomisés. En 1892, Putnam est d'avis « qu'on n'a pas donné assez d'importance au fait que les fonctions directement hématopoïétiques de la thyroïde, si leur existence semble réelle, ne se trouvent cependant pas vérifiées par l'ingestion de produits thyroïdiens ». Cette opinion devait, d'ailleurs, se trouver souvent contredite dans la suite.

En 1889, Hayem [17] déclare que « le sang des myxœdémateux a des caractères de sang infantile, ou même fœtal, avec augmentation des globules rouges et présence d'hématies nucléées ». Depuis lors, de nombreux auteurs ont publié des cas de myxœdème avec leurs formules sanguines. Nous ne pouvons signaler tous les travaux parus à ce sujet. Qu'il nous suffise de rappeler que quelques auteurs ont donné des formules sanguines absolument normales, tandis que d'autres ont observé une réduction nette du nombre des hématies, compris entre 4 millions et 5 millions, et bien souvent entre 3 et 4 millions. Mac Carrison, Pitfield, Vaquez et Le Breton [31] rapportent des chiffres encore plus bas (2.030.000, 1.750.000). En 1923, Unverricht [51] mentionne un groupe d'anémies avec hypofonctionnement thyroïdien cliniquement appréciable ou seulement à présumer,

dans lequel le taux d'hémoglobine varie de 48 à 56 p. 100, et les globules rouges de 3.030.000 à 3.780.000. Finalement, dans des revues générales des modifications sanguines de l'hypothyroïdisme, Emery, en 1923, [10], et Stone [49], en 1928, reconnaissent qu'une anémie d'un degré modéré semble une éventualité courante chez les myxœdémateux.

On se préoccupe, d'autre part, du taux de l'hémoglobine. Howard signale que l'hémoglobine se trouve fréquemment réduite de 10 à 15 p. 100 au-dessous de sa valeur normale. Falta, Murray et Ewald admettent que la diminution peut aller jusqu'à 40 p. 100 et même 60 p. 100. La majorité des travaux indiquent un abaissement de l'hémoglobine plus important que celui des globules rouges. En d'autres termes, l'anémie habituellement présente dans le myxœdème est de la variété hypochrome, la valeur globulaire se trouvant inférieure à 1, mais souvent de peu. Les anémies hypochromes, les plus fréquentes, ont donc été également les premières signalées. Baker, Warfield et Greene ont rapporté quelques cas montrant une relation entre l'hypothyroïdie et une anémie rappelant la chlorose. Hayem, puis Aubertin, ont montré le rôle possible de la thyroïde dans la chlorose de la jeune fille. Dès 1895, Capitan [8] avait également suggéré une théorie thyroïdienne de la chlorose, souvent liée à une augmentation de volume du corps thyroïde et même à de véritables goitres, avec syndromes d'hypo ou d'hyperfonctionnement. La notion des anémies hypochromes, des chloro-anémies thyroïdiennes, n'est donc pas nouvelle. Minot, Merklen, Briskas, l'ont récemment reprise et précisée.

D'acquisition plus récente est la découverte de coexistences possibles de myxœdème et d'anémie hyperchrome, pouvant même reproduire de très près le tableau clinique et sanguin de l'anémie pernicieuse. Des auteurs scandinaves, Holböll [19] et Eggert Möller [42], ou américains, Means, Lerman et Castle [39], Mackenzie [35], Lisser et Anderson [34], Boothby, Griffin et Bowler [14], Stone [49], d'autres encore, tels que K. Weese, Boros et Czoniczer [4],

ont rapporté des observations typiques de myxœdème associé à une anémie biermérienne ou para-biermérienne, sans pouvoir cependant fixer les rapports exacts de ces deux affections.

Enfin, en 1932, Lerman et Means aux Etats-Unis [32], Janet M. Vaughan en Angleterre [33], codifient le traitement des anémies du myxœdème.

II. — ***Bases expérimentales des anémies hypothyroïdiennes.***

L'influence du corps thyroïde sur l'hématopoïèse a fait l'objet de très nombreux travaux, qui s'appuient sur deux ordres de constatations : les modifications des globules rouges et de l'hémoglobine après la thyroïdectomie chez l'homme et chez l'animal; l'influence des extraits thyroïdiens ingérés ou injectés sur le moelle osseuse, la formation et la régénération des éléments sanguins, leur passage dans la circulation.

A la fin du siècle dernier, Kocher avait noté des modifications sanguines après la thyroïdectomie [28]. Tout récemment, en 1936, Beatrice Stern et Altschule [47] ont constaté une diminution du nombre des globules rouges circulants et une baisse du taux d'hémoglobine chez des malades partiellement thyroïdectomisés pour des raisons thérapeutiques diverses.

Chez l'animal, l'ablation du corps thyroïde a exactement les mêmes conséquences. Masoin, de Louvain, [38], dans le *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique* (janvier 1895), dit avoir obtenu en règle par des thyroïdectomies expérimentales une diminution marquée de l'hémoglobine. Tatum, en 1913, Scherman [46] et Khmara [27], en 1928, constatent dans les mêmes conditions une diminution de l'hémoglobine et des globules rouges. Esser (1907), et Tatum, en 1913 [50], examinent la moelle osseuse dans le myxœdème expérimental. En 1931, Kunde, Green et Burns [30] ont repris et précisé cette question.

Des expériences encore plus complexes ont été effectuées sur les animaux thyroïdectomisés. On a ainsi étudié la réponse globulaire dans différentes conditions : à des pressions plus basses que la pression atmosphérique normale (Askanazy en 1930, Mansfeld en 1913); après l'injection de produits divers agissant normalement sur la formule sanguine (Hideo Nakao, 1925); après des saignées répétées produisant une anémie expérimentale (Fellinger et Pfleger, 1936).

Enfin, l'influence hématopoïétique directe de l'hormone thyroïdienne a été prouvée par les effets de l'ingestion thyroïdienne chez l'animal : modifications et stimulation médullaires (Lim, Sarkar et Graham Brown, 1922), augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine (Scherman, 1928; Kunde, Green et Burns, 1931). Signalons aussi l'accroissement des érythrocytes par les injections de thyroïdine (Askanazy, 1930).

Ces données expérimentales sont confirmées chez l'homme par le remarquable effet du traitement thyroïdien sur la régénération sanguine dans certaines anémies paraissant liées au myxœdème (Fonio, 1912; Mackenzie, 1926; Lisser et Anderson, 1931; Lerman et Means, 1932; Janet M. Vaughan, 1932; Boros et Croniczer, 1935). De plus, Zondek [57] a prouvé que la thyroïdine *per os* amène une élévation des globules rouges et de l'hémoglobine (1922).

Conclusions.

I. — Les études cliniques et hématologiques ont permis de mettre en évidence différentes variétés d'anémies liées aux états hypothyroïdiens :

1° les anémies hypochromes sont le plus fréquemment signalées;

2° des anémies hyperchromes ont été récemment décrites. Elles peuvent se rapprocher du type de l'anémie pernicieuse.

II. — L'expérimentation a prouvé :

1° que la thyroïdectomie abaisse le nombre des globules rouges et le taux d'hémoglobine;

2° que l'ingestion ou l'injection de produits thyroïdiens stimulent l'hématopoïèse.

Les preuves expérimentales du rôle du corps thyroïde dans l'hématopoïèse méritent d'être précisées. Ce sera l'objet du chapitre suivant.

PREUVES EXPERIMENTALES DU ROLE DU CORPS THYROIDE DANS L'HEMATOPOIESE

On a employé pour déterminer l'influence du corps thyroïde sur l'hématopoïèse les deux sortes d'éléments généralement utilisés dans l'étude des glandes endocrines : les modifications consécutives à l'ablation de l'organe envisagé, les résultats obtenus par l'ingestion ou l'injection d'extraits de cet organe.

Il est logique de considérer d'abord le changement d'aspect du sang après la thyroïdectomie. C'est là, en quelque sorte, le côté statique du problème. Mais du point de vue dynamique, il est plus intéressant et plus démonstratif encore d'examiner les effets de l'ingestion ou des injections thyroïdiennes sur la formation et la régénération des globules rouges. Nous allons exposer ce double faisceau de preuves expérimentales.

I. — *La thyroïdectomie chez l'homme et chez l'animal. Les modifications hématologiques consécutives.*

La thyroïdectomie a été pratiquée chez l'homme dans un but thérapeutique, chez l'animal dans un but d'expérience.

Kocher, dès 1883, et depuis lors de nombreux chercheurs ont étudié l'aspect spécial du sang après thyroïdectomie chez l'homme. Récemment, Beatrice Stern et Altschule ont publié un important travail à ce sujet.

Kocher relatait les résultat de numérations globulaires chez 17 malades après thyroïdectomie complète [28]. La majorité montrait une diminution des globules rouges en

général parallèle au développement des symptômes de cachexie thyrioprive. Le chiffre le plus bas était de 2.168.000 globules rouges. Les rapports ultérieurs ont bien abouti dans l'ensemble à cette conclusion : la thyroïdectomie chez l'homme amène une diminution des globules rouges et de de l'hémoglobine. Nous envisageons évidemment les expériences où l'on a pratiqué une thyroïdectomie rigoureuse, sans ablation concomitante des parathyroïdes, ce qui pourrait altérer les résultats.

C'est ainsi que B. Stern et Altschule [47] ont étudié une série de 40 malades thyroïdectomisés pour des syndromes de défaillance cardiaque ou d'angine de poitrine. En dépit d'importantes variations individuelles, ils ont observé une anémie modérée et souvent même légère accompagnant la diminution du métabolisme basal. Le nombre des globules rouges était, en moyenne, de 3.543.000 par millimètre cube, le taux d'hémoglobine de 77 p. 100, alors que le métabolisme basal tombait de — 20 à — 30 après l'opération. En même temps, il y avait une augmentation progressive de la valeur globulaire (en moyenne, 1,08), du diamètre cellulaire et du volume corpusculaire des globules rouges, durant le développement de l'hypothyroïdisme postopératoire. Cependant, si le diamètre des érythrocytes était accru, leur volume l'était encore davantage, de sorte qu'ils paraissaient plus épais. En somme, l'anémie tendait vers le type hyperchromique et macrocytique.

Ce même type a été retrouvé par Kund, Green et Burns [30], et plus tard Sharpe et Bisgard [48], dans leurs expériences sur les lapins myxœdémateux. D'autre part, on a signalé chez l'homme des anémies hyperchromes et mégalocytaires associées au myxœdème, voire même des états sanguins du type de l'anémie pernicieuse, comme nous l'avons déjà indiqué, bien que le type hypochrome semble plus fréquent.

B. Stern et Altschule insistent encore sur quelques points capitaux. L'apparition de l'anémie postopératoire coïncide

presque toujours avec une chute du métabolisme basal. Cette anémie se trouve améliorée par l'administration de petites doses de thyroïde desséchée, qui augmentent également le métabolisme basal et effacent les signes de myxœdème. Dans un cas, le traitement thyroïdien a fait passer le métabolisme basal de — 31 p. 100 à — 23 p. 100 en deux mois, les globules rouges de 3.865.000 à 4.480.000 par millimètre cube, l'hémoglobine de 80 p. 100 à 91 p. 100. Dans la plupart des exemples, la carence en fer ne semble pas en cause, car son emploi à différentes doses est, en général, sans action aucune sur l'anémie. D'autre part, il y a des signes d'hypofonctionnement de la moelle osseuse : les globules rouges ne sont pas les seuls à diminuer : les globules blancs et les plaquettes diminuent également. Chez un malade, il y avait 6.755 globules blancs avant l'opération, et 366.000 plaquettes, pour un métabolisme basal normal; après la thyroïdectomie, le nombre des globules blancs passa à 5.086, celui des plaquettes à 235.000, pour un métabolisme basal compris entre — 20 et — 30.

En définitive, Stern et Altschule n'hésitent pas à attribuer sans conteste l'anémie fréquente du myxœdème à un déficit d'hématopoïèse provoqué par le manque d'hormone thyroïdienne circulante. Normalement, l'hormone thyroïdienne exercerait sur la moelle osseuse une action stimulante.

La thyroïdectomie chez l'animal confirme ces conclusions.

Dès 1895, Masoin, de Louvain [38], met en évidence une diminution de l'hémoglobine chez les animaux éthyroïdés. L'année suivante, Formanek et Hasmonee constatent chez 13 chiens thyroïdectomisés de l'anémie avec microcytose et leucocytose. On remarque aussi la pâleur de la crête chez la poule, la décoloration des muqueuses en général. Jeandelize [22] note une diminution constante des globules rouges et des troubles, sinon de l'hématopoïèse, du moins de l'équilibre hématique, chez le lapin. Esser, en 1907, étudie le sang de chiens et de lapins thyroïdectomisés [10]. Il observe : une chute de l'hémoglobine et des hématies, de la leuco-

cytose avec prédominance des formes mononucléées; les hématies offrent des aspects divers : microcytose, macrocytose, poïkilocytose et polychromatophilie. Scherman, en 1928, aboutit au même résultat chez des chats et des lapins thyroïdectomisés [46] : chute de l'hémoglobine et des globules rouges, présence de quelques érythroblastes, hématies polychromatophiles, anisocytose et poïkilocytose faibles. La même année, Khmara [27] parle du « rajeunissement sanguin, périphérique » après la thyroïdectomie : hémoglobine et globules rouges diminuent; la valeur globulaire s'abaisse également, ce qui est en accord avec la notion de la plus grande fréquence des anémies hypochromes dans le myxœdème. Il y aurait, de plus, anisocytose, poïkilocytose, polychromasophilie, apparition d'érythrocytes à noyaux, d'érythroblastes et de mégaloblastes.

Le meilleur travail d'ensemble sur les modifications sanguines après thyroïdectomie a été effectué en 1931 par Kunde, Green et Burns [30]. Ces auteurs ont pratiqué l'extirpation de la glande thyroïde chez des lapins entre la deuxième et la troisième semaine après la naissance. Les examens de sang des animaux en état de myxœdème expérimental ont été faits à des intervalles d'une semaine et comparés graphiquement à des examens également hebdomadaires du sang de lapins normaux. On a ainsi mis en évidence une décroissance progressive du nombre des globules rouges. Jusqu'à quatre ou cinq semaines après l'opération, il n'y avait aucune modification très notable : à cette époque, le chiffre des globules rouges des lapins éthyroïdes était de 5 millions par millimètre cube contre 6 millions pour des lapins normaux du même âge. Mais, après onze semaines, le nombre des globules rouges était tombé à 4.001.000 par millimètre cube contre 7.000.000 chez les lapins normaux. Après dix à douze semaines de stabilisation, l'anémie s'accentuait jusqu'à la mort de l'animal, qui se produisait, en général, au bout de quatre à six mois, avec 3 millions de globules rouges environ par millimètre cube. Certains animaux survivaient cependant.

Au cours de leurs expériences de thyroïdectomie, Kunde, Green et Burns ont encore signalé des faits très nouveaux et remarquablement intéressants, en particulier le fait que l'hémoglobine diminuerait relativement moins que les hématies, d'où une valeur globulaire supérieure à 1, caractéristique de l'état sanguin des animaux éthyroïdés. Cette notion d'une anémie hyperchrome dans l'hypothyroïdisme est conforme aux données de B. Stern et Altschule, mais s'oppose à l'abaissement de la valeur globulaire observé habituellement dans les anémies du myxœdème expérimental ou spontané. D'autre part, les globules rouges présenteraient souvent un diamètre au-dessus de la normale (variations de 8 à 11 μ, le diamètre moyen étant de 8 μ 5 chez le lapin). Capps, en 1903, avait déjà décrit ce phénomène, de même que Hayem (1889), Kraepelin (1894) et Korczynski (1898) chez l'homme.

L'apport nouveau de Kunde, Green et Burns permet donc d'expliquer la présence d'anémies hyperchromes avec mégalocytes chez les myxœdémateux. Il faut souligner que ces auteurs se défendent d'assimiler l'anémie hyperchrome du lapin thyroïdectomisé à une anémie du type pernicieux, dont ils ne retrouvent aucune des autres conditions : la moelle osseuse ne présente pas le type de l'anémie biermérienne et l'acidité du contenu gastrique est normale. La concentration d'acide chlorhydrique dans le contenu gastrique obtenu par aspiration chez des lapins totalement éthyroïdes trois mois après leur naissance ne présente absolument aucune modification notable (Green et Kunde, 1920). Cependant, on a rapporté des cas d'achylie dans le myxœdème postopératoire (Boenheim, 1920) et des associations de myxœdème spontané avec une anémie hyperchrome présentant une absence totale d'acide chlorhydrique libre (Lerman et Means [32]).

Quoi qu'il en soit, l'anémie après thyroïdectomie semble bien due à l'absence de l'hormone thyroïdienne, qui stimule normalement la moelle osseuse hématopoïétique. Quelques

histologistes ont effectivement trouvé des modifications et des signes d'hypofonctionnement caractéristiques des centres érythropoïétiques dans le crétinisme expérimental (Esser, 1907; Tatum, 1913 [50]; Kunde, Green et Burns, 1931 [30]). En général, la moelle osseuse est graisseuse, de type inactif, avec prédominance des centres leucopoïétiques sur les centres érythropoïétiques, ce qui cadre bien avec l'opinion habituellement admise que le corps thyroïde stimule la formation des globules rouges, inhibe celles des granulocytes. Entre les cellules adipeuses, on voit des masses pourpres très granuleuses, renfermant au centre quelques cellules formatrices du sang. Il y a peu de cellules souches et de réticulocytes, très peu de mégaloblastes. Les cellules de la lignée rouge sont en nombre réduit, et l'on note une prédominance des myélocytes. Quelques aspects rappellent ceux de l'intoxication par le benzol et plus encore ceux de la moelle osseuse, décrite par Doan, chez les pigeons privés de nourriture (1925).

Tout indique donc une production d'érythrocytes nettement diminuée. Dans chaque section osseuse persistent cependant des régions d'apparence normale. L'ensemble diffère de la moelle osseuse de l'anémie pernicieuse (masse couleur framboise, contenant histologiquement des macrophages et un grand nombre de mégaloblastes).

Il faut retenir que la diminution d'activité des centres médullaires hématopoïétiques n'est pas douteuse chez les animaux thyroïdectomisés. Dès 1907, Esser avait décrit cette moelle osseuse de type graisseux, inactif, avec des mégalokaryocytes peu nombreux, dégénérés, des centres leucopoïétiques constitués par quelques grands myélocytes entourés de leucocytes polynucléaires fragmentés et en dégénérescence. Par analogie, Esser émettait l'opinion que la déficience des éléments érythropoïétiques de la moelle osseuse était responsable de l'anémie des animaux hypothyroïdiens. Cette conception semble des plus légitimes.

En résumé :

1° *La thyroïdectomie chez l'homme* amène une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine; l'apparition de cette anémie postopératoire coïncide presque toujours avec une chute du métabolisme basal.

L'anémie tend parfois vers le type hyperchromique et macrocytique (B. Stern et Altschule [47]).

Elle est améliorée par l'administration de thyroïde desséchée; en même temps, le métabolisme basal augmente et les signes de myxœdème disparaissent.

L'ablation du corps thyroïde est également suivie d'une diminution des plaquettes et des globules blancs, ce qui indique un état d'hypofonctionnement de la moelle osseuse.

2° *La thyroïdectomie chez l'animal* entraîne également une chute de l'hémoglobine et des hématies.

Cette anémie peut être de deux types :

— *hyperchrome* avec mégalocytes (Kunde, Green et Burns [30]), mais sans achylie, ce qui s'oppose à certains résultats obtenus chez l'homme;
— *hypochrome* le plus souvent.

La moelle osseuse est de type inactif :

— très nombreuses cellules adipeuses;
— peu de mégalokaryocytes;
— prédominance des centres leucopoïétiques sur les centres érythropoïétiques.

C'est ce qui résulte des constatations d'Esser, Tatum [30], Kunde, Green et Burns [30].

L'étude statique des modifications sanguines après thyroïdectomie chez l'homme et chez l'animal semble donc bien confirmer l'hypothèse d'une influence réelle de l'hormone thyroïdienne sur l'hématopoïèse, par stimulation de la moelle osseuse. Il importe maintenant de considérer la question du point de vue dynamique : l'hormone thyroï-

dienne est-elle bien capable de déclencher la production et la régénération des globules rouges ? C'est bien ce que prouvent l'absence de réponses globulaires chez les animaux thyroïdectomisés, sous certaines conditions, et l'effet érythropoïétique des ingestions ou des injections thyroïdiennes.

II. — *Absence de réponses globulaires chez les animaux thyroïdectomisés et placés ensuite dans certaines conditions.*

L'ablation de la glande thyroïde semble ralentir et même supprimer la formation des hématies et leur passage dans la circulation sous des influences diverses.

C'est ainsi que la polyglobulie d'altitude ne se produit pas chez les animaux thyroïdectomisés. A l'altitude de 1.015 mètres, contrairement à ce qui se passe chez l'animal normal, on n'observe aucune augmentation, mais une diminution du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine dans le sang prélevé au niveau de la veine marginale de l'oreille chez des lapins éthyroïdés (G. Mansfeld, 1913 [36]). Comment expliquer ce phénomène ? Si l'on maintient un lapin assez longtemps sous une pression diminuée (Hideo Nakao [18-2"]), dans des conditions analogues à celle d'une altitude élevée, il apparaît dans le sang une substance qui active la capacité régénératrice des hématies et qui est par conséquent capable de produire des polyglobulies comparables à la polyglobulie d'altitude. Cette substance, ou hémopoïétine de Förster et Löwy, n'agit plus après ablation de la glande thyroïde, mais son action réapparaît si on ajoute l'ablation de la rate à celle de la thyroïde et du thymus. Il semble donc que rate, d'une part, thyroïde et thymus de l'autre, aient des fonctions antagonistes : la rate inhiberait la production des érythrocytes, le corps thyroïde animerait l'érythropoïèse (Askanazy [1]).

C'est ce que prouvent encore d'autres expériences ; ainsi

la régénération des hématies au cours d'une anémie expérimentale est considérablement ralentie chez les animaux privés de corps thyroïde. Après une anémie toxique produite par la phénylhydrazine, la régénération sanguine n'atteint plus que le tiers de sa valeur normale dans la plaine, le dixième à l'altitude de 1.000 mètres environ (G. Mansfeld, 1913 [36]).

Fellinger et Pfleger (1936, [11]) utilisent une technique différente. Ils provoquent une anémie importante chez le cobaye et le lapin par des saignées répétées (4 mètres cubes pour 100 g. de poids en quatre jours). Ils étudient ensuite la valeur de la réponse globulaire et hémoglobinique. Tout d'abord, Fellinger et Pfleger font remarquer que le sang de l'animal thyroïdectomisé reste normal quand l'opération a été pratiquée sur un animal adulte et ceci des mois après l'opération. Par contre, les animaux jeunes thyroïdectomisés montrent fréquemment une baisse du taux des hématies et de l'hémoglobine.

On note les mêmes différences suivant l'âge du sujet dans l'anémie expérimentale.

Envisageons tout d'abord le cas de l'animal adulte normal, non thyroïdectomisé. Après saignée massive, les globules rouges tombent au cinquième jour à 2.300.000-2.500.000, l'hémoglobine à 35-40 p. 100, alors qu'il y a normalement 6.000.000 de globules rouges par millimètre cube et 80-90 p. 100 d'hémoglobine chez le cobaye adulte. Les hématies et l'hémoglobine se reconstituent en huit à dix jours, avec une réticulocytose importante (300 à 400 p. 1.000).

Chez l'animal adulte thyroïdectomisé, la situation est différente. Toutefois, si l'ablation du corps thyroïde, et par conséquent la suppression de l'action excitatrice de l'hormone thyroïdienne ne sont pas trop anciennes (thyroïdectomie huit à dix jours avant la saignée), la régénération des hématies se fait en dix jours, comme chez l'animal normal, celle de l'hémoglobine est un peu plus lente et demande quinze jours. Par contre, chez les animaux adultes thyroïdectomisés,

puis saignés longtemps après, soit environ six mois, la chute des hématies après la saignée est plus grande, la restauration se fait plus lentement, en dix-sept à vingt jours, avec une réticulocytose nettement plus faible (150 p. 1.000). Pour l'hémoglobine, le processus est encore plus lent, et l'anémie tend donc à conserver le type hypochrome, ce qui est aussi d'observation courante chez l'homme. En résumé, au bout d'un laps de temps déterminé, la moelle osseuse hématopoïétique a perdu une grande partie de son activité, par suite du défaut d'hormone thyroïdienne circulante. Elle s'est définitivement rapprochée du type graisseux et inactif décrit par Tatum, Kunde, Green et Burns, et les réponses globulaires ne s'effectuent plus aussi vite que chez l'animal normal.

Ces phénomènes sont encore plus marqués s'il s'agit d'un animal jeune. Non seulement il y a baisse notable de l'hémoglobine et des hématies après la thyroïdectomie, mais encore la saignée pratiquée quelques mois plus tard est suivie d'une régénération sanguine vraiment très lente, beaucoup plus lente que chez l'animal adulte pareillement éthyroïdé et saigné : il faut trois à quatre semaines pour les hématies, quatre à six semaines pour l'hémoglobine, avec une réticulocytose de 50 à 70 p. 1.000 seulement. La moelle osseuse des sujets jeunes semble donc particulièrement sensible à la suppression de l'influence thyroïdienne stimulante.

Fellinger et Pfleger ont également réalisé une anémie sévère par l'injection d'une toxine microbienne spéciale, qui altère la moelle osseuse. Chez l'animal normal, cette anémie met un mois pour se réparer. Après thyroïdectomie, l'affection est beaucoup plus grave, puisque 3 animaux sur 7 succombent, et la régénération sanguine demande plusieurs mois. L'animal thyroïdectomisé, mais soumis au traitement thyroïdien, fait sa régénération comme le témoin normal. Quant à l'animal en état d'hyperthyréose réalisée par les extraits thyroïdiens, il fait une régénération plus rapide que celle de l'animal normal.

Cette dernière série d'expériences, fort intéressantes, semble bien attribuer au corps thyroïde une action de stimulation hématopoïétique et un rôle important dans la régénération des hématies et de l'hémoglobine au cours des états anémiques. On doit, en particulier, retenir la notion que, dans les cas d'anémie expérimentale, il faut donner aux animaux thyroïdectomisés des produits thyroïdiens pour qu'ils fassent leur régénération sanguine.

Signalons pour finir d'autres constatations utiles, mais peut-être moins démonstratives.

Diverses substances stimulent l'hématopoïèse chez les animaux normaux : par exemple, l'acide nucléinique en injections et le sérum de Carnot, prélevé sur les animaux en pleine crise de régénération hématique après saignée. Ces substances n'agissent plus chez l'animal thyroïdectomisé.

Ainsi, le sérum de Carnot produit chez l'animal normal une augmentation du nombre des hématies de 14,9 p. 100 (moyenne de 15 expériences). Chez l'animal thyroïdectomisé, ce chiffre se trouve réduit de 10,6 p. 100 (moyenne de 11 expériences). Le point d'action du sérum de Carnot paraît être localisé sur la thyroïde, mais son principe actif n'est pas identique au produit de sécrétion de cette glande, car le sérum des animaux thyroïdectomisés et anémiés s'est montré aussi actif que le sérum de Carnot ordinaire sur l'animal normal. Le sérum anémique renfermerait donc une substance différente de l'hormone thyroïdienne, capable d'exciter l'hématopoïèse, en stimulant probablement le corps thyroïde et secondairement la moelle osseuse. D'où son inefficacité chez les animaux préalablement éthyroïdés (G. Mansfeld, 1913).

G. Mansfeld et Valentin Orban [37] ont étudié à nouveau, en 1923, l'absence de réponses globulaires dans l'anémie et aux sérums anémiques après thyroïdectomie.

Enfin, Hideo Nakao [18-1°], en 1925, a rappelé que les injections d'acide nucléinique chez le lapin normal produisaient une modification du nombre des éléments blancs et

de la formule sanguine qui pouvait être interprétée comme une réaction médullaire. Rien ne se produisait chez l'animal thyroïdectomisé et thymectomisé, peut-être par suite de l'influence prépondérante de la rate, car l'ablation de cet organe amenait le retour d'une réponse normale à l'acide nucléinique.

En résumé :

1° Les animaux thyroïdectomisés ne font pas de polyglobulie d'altitude.

2° Leur régénération sanguine est très ralentie en cas d'anémie expérimentale, à moins qu'on ne les soumette au traitement thyroïdien.

3° Ils ne réagissent plus à l'injection de diverses substances qui stimulent l'hématopoïèse chez l'animal normal : par exemple le sérum de Carnot et l'acide nucléinique.

4° Dans ces phénomènes de réaction médullaire hématopoïétique, la rate et le thyroïde auraient une action antagoniste :

— il semble que le corps thyroïde anime l'érythropoïèse;

— et que la rate inhibe l'érythropoïèse.

5° La présence de l'hormone thyroïdienne paraît indispensable pour activer la formation des globules rouges sous certaines conditions et effectuer la régénération sanguine suivant un rythme normal au cours des anémies.

L'ensemble des faits observés après la thyroïdectomie confirme nettement l'hypothèse d'une action stimulante du corps thyroïde sur la moelle osseuse hématopoïétique.

Chez l'homme et chez l'animal, l'ablation du corps thyroïde entraîne une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, la moelle osseuse présente, dans ces conditions, des signes histologiques d'hypofonctionnement caractéristiques; d'autre part, la régénération sanguine en cas d'anémie surajoutée est diminuée et retardée dans de notables proportions.

Les anémies observées dans le myxœdème ne sont donc pas des faits de pure coïncidence. Nombre d'entre elles peuvent être rattachées, comme les anémies de l'hypothyroïdisme expérimental, au déficit d'hormone thyroïdienne circulante.

Il nous reste maintenant à envisager l'effet des ingestions ou des injections de produits thyroïdiens sur la moelle osseuse et sur l'hématopoïèse en général.

III. — *Action érythropoïétique et sanguiformative en général des ingestions et des injections de produits thyroïdiens.*

Des travaux récents prouvent que l'ingestion de corps thyroïde total ou d'extraits thyroïdiens provoque une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine chez l'animal normal. Cette augmentation des globules rouges peut être de l'ordre de 15 p. 100 (Esser, Mansfield, Kishi).

Les premières recherches à ce sujet n'avaient apporté aucun résultat de ce genre, divers auteurs signalant seulement des modifications leucocytaires, soit la plupart du temps une diminution des polynucléaires accompagnant une nette lymphocytose (Blumenthal, 1910 3 ; Staehelin, 1912; Bertelli, 1916).

Mais, dès 1913, Mansfeld observe chez les chiens et chez les lapins une augmentation nette des érythrocytes suivant l'ingestion thyroïdienne et continuant après l'arrêt de la médication [36].

Scherman [46], en 1928, établit nettement que l'alimentation des lapins avec du corps thyroïde élève le taux d'hémoglobine et le nombre des globules rouges. Le nombre des réticulocytes augmente également, surtout dans les premières semaines de l'alimentation. Au contraire, les leucocytes diminuent habituellement.

Dans une expérience fort intéressante, Jedlowski [23]

traite 26 cobayes en état de grossesse par l'extrait thyroïdien. Il étudie ensuite l'aspect sanguin des cobayes quelques jours après leur naissance. Le chiffre des globules rouges est nettement augmenté : 6.150.000 contre 4.500.000 chez les annimaux de contrôle, issus de mères non soumises au traitement thyroïdien. Cet effet de stimulation érythropoïétique ne dure, d'ailleurs, que jusqu'à quinze ou vingt jours après la naissance, les globules rouges revenant alors à leur chiffre normal.

Dans le même ordre d'idées, Kunde, Green et Burns [30] ont pu se livrer à des expériences très précises sur de nombreuses séries de lapins, normaux ou éthyroïdés. Ils rapportent une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine après l'ingestion thyroïdienne. Cependant, si le traitement est prolongé, une anémie secondaire, se manifeste, caractérisée par un abaissement de la valeur globulaire et une diminution de taille des érythrocytes.

L'administration de thyroïde desséchée provoque chez les lapins thyroïdectomisés une réponse réticulocytaire variant de 4 à 10 p. 100. Il ne se produit rien de ce genre chez le lapin adulte normal. Par contre, chez le rat normal, du quatrième au huitième jour d'ingestion thyroïdienne, 34 p. 100 des globules rouges peuvent être des réticulocytes (Adams et Sherklet, 1929, cités par Kunde, Green et Burns). Il est intéressant de noter que des réponses réticulocytaires analogues ont pu être observées dans l'anémie pernicieuse de l'homme après traitement par le foie. L'interprétation de ces faits est difficile. Kunde, Green et Burns font remarquer que dans l'anémie pernicieuse, la moelle est remplie de mégaloblastes. Quand le processus régénératif est déclenché par le traitement hépatique, beaucoup de cellules entrent immédiatement en circulation, sous forme d'hématies granulo ou réticulo-filamenteuses. Chez les lapins myxœdémateux ou chez les rats normaux soumis au traitement thyroïdien, on constate bien une réticulocytose comparable, mais il n'y a que peu de mégaloblastes dans la

moelle osseuse. Il est possible qu'une très rapide formation de mégaloblastes survienne comme première réponse à l'ingestion de thyroïde, et cette brève phase est aussitôt suivie de l'expulsion prématurée de cellules dans le sang sous forme de réticulocytes. En tout cas, l'action stimulante de l'ingestion thyroïdienne sur la moelle osseuse et la formation des globules rouges est confirmée par les constatations de Kunde, Green et Burns.

Cette action stimulante s'observe exactement de la même façon chez l'homme. Dans ce cas, l'administration de thyroïde désséchée ou de thyroïdine produit aussi une agmentation notable des hématies. Hoskins et Sleeper [20] l'ont observée chez 13 sujets schizophréniques sur 15, les globules rouges passant de 4.635.000 à 5.150.000. Par la suite, Hoskins et Jellinek ont également trouvé sur un groupe de 82 sujets masculins schizophréniques une élévation significative du nombre des hématies, et, au contraire, une légère décroissance du nombre total des leucocytes après traitement thyroïdien.

Zondek décrit des modifications sanguines identiques sous l'action de la thyroïdine [35]. Il cite un cas de polycythémie avec 14 millions d'hématies, 200 p. 100 d'hémoglobine et 8.000 leucocytes chez une malade dont une sœur et une cousine présentaient un goitre avec exophtalmie et respectivement 6, 5 et 8 millions d'hématies, ce qui, en passant, confirme bien que le corps thyroïde anime l'érythropoïèse. Après traitement par les rayons X, le sang ne contient plus que 7 millions de globules rouges et 140 p. 100 d'hémoglobine. Zondek donne alors à la malade 0 g. 1 de thyroïdine par la bouche, et constate, un quart d'heure après, les chiffres suivants : 15 millions de globules rouges; hémoglobine, 200 p. 100; leucocytes, 9.700. Deux heures plus tard, la perturbation sanguine persiste. On ne constate aucune hématie anormale. Chez l'individu sain, 0 g. 1 de thyroïdine *per os* produisent, une demi-heure à une heure après l'absorption, une augmentation du taux des hématies de 1/2 million à

1 million 1/2, augmentation qui disparaît environ au bout de deux heures. Dans deux cas de myxœdème, la thyroïdine amène un accroissement des globules rouges; une malade de 60 ans manifestement myxœdémateuse donne les chiffres suivants après l'ingestion de 0 g. 1 de thyroïdine :

A l'origine, 3.550.000 globules rouges;
Trente minutes après absorption, 6.600.000;
Une heure après absorption, 5.600.000;
Deux heures après absorption, 4.800.000.

Zondek tente d'utiliser ces résultats pour traiter différentes formes d'anémie : il signale quelques nettes améliorations.

Un dernier ordre de faits probants est fourni par l'examen histologique de la moelle osseuse d'animaux soumis au traitement thyroïdien. Cet examen permet de déceler des signes témoignant d'une activité hématopoïétique accrue, qui s'opposent aux aspects histologiques d'inactivité médullaire après thyroïdectomie.

Sarkar, Lim et Brown [33] observent ainsi chez des lapins, après ingestion thyroïdienne, une forte diminution des régions adipeuses de la moelle et une congestion locale marquée. Les cellules médullaires semblent très augmentées en nombre, surtout chez les animaux jeunes, et les mitoses sont aussi plus fréquentes. L'effet de l'hormone thyroïdienne serait d'intensifier l'aspect médullaire normal, qui varie suivant l'âge du sujet envisagé. Chez les animaux jeunes, on trouve normalement davantage de myélocytes et de polynucléaires : la stimulation thyroïdienne s'exercerait donc dans ce sens: Au contraire, chez les animaux adultes, la fonction érythropoïétique de la moelle devient plus importante et plus exclusive : la stimulation thyroïdienne s'exercera alors dans ce nouveau sens, et aboutira à la prolifération de nombreuses cellules, qui représenteraient, pour Lim, Sarkar et Brown, des hémohistioblastes, très vite mûris en érythroblastes et érythrocytes, qui sont déversés rapi-

dement dans le courant sanguin et n'ont guère le temps d'être mis en réserve dans la moelle.

Kunde, Green et Burns ont également trouvé des preuves histologiques d'une activité accrue de la moelle osseuse après ingestion de corps thyroïde : les cellules adipeuses diminuent, alors que les globules rouges, les éosinophiles et les myélocytes augmentent. Il n'y aurait que peu de cellules-souches et de réticulocytes, leur maturation étant rapide. Cet accroissement d'activité de la moelle osseuse persiste, mais la polycythémie initiale du sang disparaît quand on prolonge le traitement thyroïdien : une anémie secondaire se constitue alors.

Si les effets hématopoïétiques de l'ingestion thyroïdienne ont été fréquemment étudiées, il n'en est pas de même de ceux des injections d'extraits thyroïdiens. Il y a cependant quelques résultats probants.

A. Mansfeld [36] fait des injections sous-cutanées d'extrait glycériné de thyroïde à des lapins et à des chiens : au bout d'un temps de latence de quelques jours, il se produit une rapide néoformation d'hématies. En 1910, Kostlivy, trouve chez des chiens, après injection intrapéritonéale d'extraits thyroïdiens, d'abord une leucocytose avec augmentation relative des mononucléaires et ensuite une lymphocytose vraie. Askanary [1] signale que l'injection de thyroïdine augmente d'une façon passagère le nombre des globules rouges dans le sang (1930). Enfin, Zondek, Vollemberg, Blank, Damble, montrent l'action érythropoïétique des extraits thyroïdiens dans les anémies humaines.

En résumé :

Les résultats des ingestions ou des injections thyroïdiennes permettent d'avancer que l'hormone du corps thyroïde stimule les centres médullaires érythropoïétiques et maintient le taux d'hémoglobine dans ses limites normales.

1° L'ingestion thyroïdienne élève le nombre des globules

rouges et le taux d'hémoglobine, aussi bien chez l'animal que chez l'homme :

— elle provoque une réticulocytose notable :
chez le lapin éthyroïdé;
chez le rat normal;

— l'aspect histologique de la moelle osseuse témoigne de même d'une activité accrue :

les cellules adipeuses diminuent;
les cellules médullaires proprement dites sont augmentées en nombre;
les mitoses sont plus fréquentes.

Le sens de la stimulation médullaire diffère suivant l'âge du sujet :

prolifération de myélocytes si le sujet est jeune, prolifération de prérythroblastes s'il est adulte.

2° L'injection d'extraits thyroïdiens a été moins étudiée : elle provoquerait également une néoformation d'hématies.

Conclusions.

Nous avons ainsi exposé les principaux arguments expérimentaux qui confirment l'hypothèse d'une action stimulante du corps thyroïde sur l'hématopoïèse. La thyroïdectomie abaisse le nombre des globules rouges et le taux d'émoglobine, et entraîne un état d'hypofonctionnement caractéristique de la moelle osseuse, traduit par un aspect histologique particulier. Par contre, l'injection d'extraits thyroïdiens, et plus encore l'ingestion de produits thyroïdiens ou de corps thyroïde total, élèvent le pourcentage des globules rouges et le taux d'hémoglobine, assurent la régénération sanguine en cas d'anémie chez l'animal thyroïdectomisé et stimulent la moelle osseuse.

Le corps thyroïde anime l'érythropoïèse. Pour Janet M. Vaughan [53], « l'hématopoïèse normale dépend de la présence de quantités suffisantes de fer, de cuivre, de deux au moins des substances contenues dans le foie normal, de la vitamine C, d'un complexe de vitamines B, et de la sécrétion thyroïdienne ». Comment expliquer ici le rôle de la sécrétion thyroïdienne ?

PATHOGENIE.

L'apparition de l'anémie dans le myxœdème semble due principalement à la diminution d'activité de la mœlle osseuse. Le déficit d'hormone thyroïdienne circulante est, sans doute, le facteur essentiel de ce ralentissement médullaire, qui n'est lui-même qu'un des aspects du ralentissement organique général caractérisant les états d'hypothyroïdisme. L'abaissement du métabolisme basal objective tous ces phénomènes.

Des constatations diverses suggèrent des éléments pathogéniques nouveaux. Le syndrome anémique du myxœdème résulterait ainsi de la combinaison de deux ordres de facteurs.

— facteurs thyroïdiens proprement dits,

— facteurs extra-thyroïdiens.

I. — Facteurs thyroïdiens.

La thyroïdectomie thérapeutique ou expérimentale provoque un net fléchissement des globules rouges et de l'hémoglobine. Il est logique d'attribuer de même à l'hypofonctionnement thyroïdien les syndromes anémiques que l'on observe dans le myxœdème spontané de l'homme. Les anémies qui régressent sous l'influence du traitement thyroïdien pur sont évidemment liées à un déficit hormonal.

Ce déficit peut agir de deux façons : en diminuant la for-

mation des hématies au niveau de la mœlle osseuse ou en provoquant une destruction exagérée d'hématies.

Nous ne reviendrons pas sur le rôle de l'hormone thyroïdienne comme stimulant des centres erythropoïétiques de la moelle osseuse, rôle nettement établi par l'accroissement du nombre des globules rouges et du taux d'hémoglobine qui suit l'administration d'extraits thyroïdiens ou de corps thyroïde total. Inversement, si l'hormone thyroïdienne est altérée en quantité ou en qualité, la régénération sanguine ne sera donc plus assurée et un syndrome anémique pourra se développer.

A côté de ce mécanisme primordial, on a voulu incriminer parfois la destruction exagérée des hématies, qui tiendrait à un abaissement de la résistance globulaire (Gley et Langlois, cités par Garnier et Huguenin [13]). Il est certain qu'on a mis en évidence le rôle du froid et de l'insuffisance thyroïdienne dans quelques états d'hyperhémolyse. Bezançon, Jacquelin et Cayla [2] citent ainsi le cas d'une femme de 36 ans qui, à la suite d'un refroidissement en période menstruelle, présenta un état de choc marqué, avec frissons répétés, pâleur, malaise intense, tendance syncopale, douleurs articulaires et abdominales, vomissements, diarrhée et, finalement, ictère. En cinq ans, trois crises identiques se produisirent. Dès la première s'étaient développés des signes de myxœdème, et aussi d'atteinte ovarienne et des troubles de la crase sanguine (épistaxis, ecchymoses). A chaque épisode nouveau, ces signes s'aggravèrent par poussées, en même temps que se dénonçait une anémie intense, pernicio-siforme quant aux chiffres globulaires atteints (800.000 de globules rouges à la suite de la dernière crise). On notait encore d'autres troubles sanguins : allongement du temps de saignement (quatre-vingt minutes) et du temps de coagulation (vingt-neuf à quarante-six minutes, avec irrétractilité du caillot). Les signes de myxœdème étaient à cette époque tout à fait nets. Le rôle du froid n'était pas douteux, mais cependant c'est le traitement thyroïdien qui eut un effet

remarquable, amendant non seulement les signes de myxœdème, mais rétablissant l'équilibre normal de la crase sanguine, ainsi que la résistance globulaire, et mettant fin à l'évolution de l'anémie en supprimant tout nouveau choc déglobulisant. Ainsi, un choc *a frigore* en période menstruelle a été capable de déterminer un ictère hémolytique, une insuffisance thyro-ovarienne et des troubles sanguins de l'ordre de l'hémogéno-hémophilie. Dans ce cas, il est hors de doute qu'une sensibilisation particulière au froid était acquise, tout nouveau refroidissement entraînant une aggravation de tous les symptômes, mais l'importance du rôle de la déficience endocrine, thyroïdienne en particulier, sur l'évolution de l'anémie et de la dyscrasie sanguine, fut démontrée par l'action remarquable de l'opothérapie.

En somme, fragilité sanguine et déséquilibre endocrinien coexistent souvent. Survienne un élément déchaînant, par exemple un refroidissement, et l'anémie pourra s'ensuivre. L'abaissement de la résistance globulaire par insuffisance thyroïdienne et l'hyperhémolyse qui en résulte interviennent donc probablement dans la genèse de certains états d'anémie du myxœdème. Mais ce n'est pas là, sans doute, le principal facteur de ces anémies.

Un autre facteur thyroïdien direct intervient peut-être également. On a envisagé l'existence possible d'une hématopoïèse endocrinienne, surtout hypophysaire, peut-être aussi médullo-surrénale et thyroïdienne. Thaon, en 1907, a indiqué des rapports intimes et constants entre des hématies et certaines travées cellulaires de l'hypophyse, où divers autres observateurs ont constaté la présence d'éléments de la lignée érythropoïétique (Soyer, Alezais, Peyron, Remy Collin [9]).

Schmidt a indiqué des aspects analogues dans le corps thyroïde. Quoi qu'il en soit, l'érythropoïèse thyroïdienne reste très problématique, et sa diminution éventuelle ne paraît pas devoir jouer un rôle bien important dans l'apparition des anémies du myxœdème.

II. — *Facteurs extra-thyroïdiens.*

L'influence stimulante du corps thyroïde sur l'érythropoïèse médullaire est peut-être elle-même sous le contrôle d'hormones issues d'autres glandes, par exemple l'hypophyse. Nous avons déjà signalé que la polycythémie vraie (maladie de Vaquez-Osler) serait du à un excès pituitaire basophile stimulant secondairement le corps thyroïde. Un mécanisme de ce genre intervient peut-être dans l'hématopoïèse normale. Rien ne permet de l'affirmer actuellement, l'étude des relations interglandulaires étant encore très incomplète, surtout en ce qui concerne les phénomènes de la formation et de la régénération des éléments sanguins.

D'ailleurs, pour beaucoup d'observateurs, l'importance des glandes endocrines dans l'hématopoïèse serait moindre que celle du foie et de l'estomac. C'est l'opinion de Merklen, par exemple. Putnam, en 1893, avait déjà suggéré que la cause de l'anémie pouvait persister, alors que les symptômes les plus frappants du myxœdème s'étaient effacés. Ainsi, dans des anémies survenant pourtant chez des myxœdémateux avérés, l'extrait thyroïdien seul agit bien sur l'hypothyroïdisme, mais peut se montrer impuissant à relever le chiffre des hématies et le taux d'hémoglobine : il faut le plus souvent adjoindre au traitement thyroïdien la médication par le fer dans les anémies hypochromes, par le foie total, les extraits hépatiques ou gastriques dans les anémies hyperchromes. La carence du principe antianémique du foie ou du fer organique peut donc intervenir dans la pathogénie des anémies chez les hypothyroïdiens.

Il nous paraît cependant plus rationnel de parler simplement de coexistence d'anémie et de myxœdème, quand l'extrait thyroïdien n'amène absolument aucune amélioration de l'aspect sanguin. C'est ce qu'on voit dans certaines anémies hypochromes (observations de Lerman et Means [32]) et aussi dans nombre d'anémies hyperchromes (obser-

vations citées de Holböll et de Boros et Czoniczer). Nous reviendrons sur ces intéressantes notions à propos du traitement.

Par contre, chez beaucoup de malades, le traitement thyroïdien seul amorce le processus de régénération sanguine, surtout en ce qui concerne les globules rouges. Dans un cas de Lermann et Means [32], l'extrait thyroïdien fit passer les globules rouges de 3.800.000 à 5.000.000 par millimètre cube, mais on dut compléter l'action trop lente de ce traitement par l'extrait de foie et la médication martiale. Dans d'autres cas, l'extrait thyroïdien employé rigoureusement seul a fait disparaître l'anémie de type hypochrome (observations citées plus loin : III, IV et VII) ou même hyperchrome (observations citées : de Lisser et Anderson, obs. XII; de Boros et Czoniczer).

L'observation V, de Merklen, Gounelle et Israël, est particulièrement démonstrative : les médications martiales et hépatiques échouèrent successivement, et il fallut finalement adjoindre au citrate de fer ammoniacal l'opothérapie thyroïdienne, qui amenait d'ailleurs à elle seule une progression des globules rouges (2.540.000 à 4.060.000).

Dans tous ces cas où le traitement thyroïdien amène, soit à lui seul, soit en tant qu'association nécessaire, une réponse globulaire, même incomplète, ou, mieux, une régression totale de l'anémie, il nous paraît difficile de nier le rôle important, parfois primordial, du déficit d'hormone thyroïdienne et de l'hypofonctionnement médullaire correspondant dans la genèse de l'état anémique. Ce sont là les véritables anémies du myxœdème.

Les autres cas, où l'extrait thyroïdien seul agit sur le myxœdème, mais n'agit aucunement sur l'anémie, ne sont pas des anémies hypothyroïdiennes proprement dites, mais de simples coexistences de myxœdème et d'anémie. Il n'y a pas ici relation de cause à effet entre l'hypothyroïdisme et l'état du sang : le rôle essentiel est dévolu aux facteurs gastrique et hépatique et à l'insuffisance du fer organique.

Toutefois, si les extraits hépatiques ou le fer employés seuls ne réussissent pas à améliorer l'aspect sanguin, on est obligé d'envisager à nouveau l'influence possible de l'hypothyroïdisme et de faire un traitement combiné avec adjonction d'extraits thyroïdiens.

Précisons ce point en soulevant une hypothèse qui n'a guère été considérée jusqu'ici, croyons-nous. On sait que, souvent, il n'y a pas de rapport net entre l'abaissement du métabolisme basal, signant la gravité de l'hypothyroïdisme, et le degré d'anémie. Une anémie grave peut ne s'accompagner que d'un fléchissement léger du métabolisme basal. Dans nombre de cas même, l'atteinte thyroïdienne fruste passe inaperçue ou est fort difficile à déceler. Ne peut-on alors admettre qu'il s'agit des premières manifestations d'un « hypothyroïdisme par épuisement », le thyroïde ne jouant peut-être pas beaucoup dans les processus d'hématopoïèse du sujet normal, mais se trouvant suractivé et intervenant puissamment si le travail de régénération sanguine est plus impérieux, au cours d'une anémie due à d'autres causes qu'une insuffisance thyroïdienne primitive. C'est, en somme, une sorte de mécanisme de compensation, destiné à lutter contre la suppression des facteurs primordiaux normaux de l'hématopoïèse. A la longue, il y aurait épuisement de la glande thyroïde et peut-être, au moment où le métabolisme basal fléchit en conséquence, accentuation de l'anémie. Cet hypothyroïdisme secondaire à la lutte contre l'anémie d'une autre cause influerait à son tour sur l'anémie et l'aggraverait.

Il serait intéressant de suivre de près les variations du métabolisme basal chez l'animal d'abord, puis chez l'homme, même dans les états d'anémie où aucun facteur thyroïdien ne semble primitif. On noterait les fluctuations éventuelles de ce métabolisme de base et peut-être, à un moment donné, sa chute brusque, ou, du moins, sa tendance à la diminution, due à l'hypothyroïdisme par épuisement. Ce moment de chute du métabolisme basal serait l'instant de choix qui

devrait éveiller l'attention sur l'adjonction possible d'un élément hypothyroïdien aux autres causes d'anémie qui l'ont précédé et conditionné. Ce serait aussi l'instant de choix pour prescrire le traitement thyroïdien en plus du traitement hépatique ou martial suivi jusque-là. Il ne suffit donc pas d'étudier le rôle de l'insuffisance thyroïdienne sur l'éclosion des anémies : il faudrait aussi étudier l'action des anémies sur le corps thyroïde, l'insuffisance thyroïdienne qu'elles peuvent entraîner, soit par épuisement, soit par un autre mécanisme, et la façon dont l'insuffisance thyroïdienne réagit ensuite, à son tour, sur les anémies qui l'ont provoquée.

On peut schématiser la conception de la lutte anti-anémique de la façon suivante :

1° Utilisation de l'hormone thyroïdienne, stimulant médullaire entraînant une très rapide formation de mégaloblastes (Kunde, Green et Burns [30]), de préérythroblastes (Lim, Sarkar et Brown) et de réticulocytes (Adams et Sherklet);

2° Utilisation du principe anti-anémique de Castle, produit dans l'estomac et emmagasiné dans le foie, permettant la maturation rapide des éléments jeunes de la moelle osseuse;

3° Utilisation du fer, constituant hémoglobinique assurant la régénération sanguine totale.

On voit donc l'utilité possible du traitement thyroïdien dans toutes sortes d'anémies, en plus des médications habituelles, pour amorcer la stimulation de la moelle osseuse et la production des érythrocytes. Bien entendu, les autres facteurs, hépatique et martial, d'action peut-être plus stable et plus prolongée, sont aussi nécessaires, dans la plupart des cas, pour assurer la progression continue de cette réponse favorable au seul traitement thyroïdien, simple stimulant médullaire. Le traitement thyroïdien mériterait cependant d'être poursuivi longtemps, pour éviter le retour de l'hypothyroïdisme.

Cette conception a de plus l'intérêt de justifier l'essai de l'opothérapie thyroïdienne, même dans les anémies qui sont

actuellement étiquetées comme primitives, en tout cas étrangères à l'hypothyroïdisme dans leurs premières manifestations. Ainsi serait justifiée l'opinion de Kerpolla, suivant laquelle on devrait tenter l'administration de thyroïde dans l'anémie pernicieuse cryptogénétique (cité par Means, Lerman et Castle).

En somme, le facteur hypothyroïdien serait plus souvent en cause qu'on ne le croit : soit qu'il s'agisse d'un hypothyroïdisme primitif ayant provoqué l'anémie, soit qu'il s'agisse au contraire d'un hypothyroïdisme secondaire à l'anémie, survenu par épuisement ou par un autre mécanisme, et aggravant à son tour l'anémie causale. On conçoit donc qu'il est toujours fort important de dépister les signes, même frustes, d'un myxœdème primitif ou secondaire au cours d'une anémie, et d'adjoindre alors aux médications habituelles l'opothérapie thyroïdienne.

On doit finalement reconnaître dans la plupart des cas d'anémie du myxœdème un mécanisme mixte : le déficit thyroïdien initial ou provoqué, la carence martiale en cas d'anémie hypochrome, hépatique ou gastrique en cas d'anémie hyperchrome, se combinent et s'associent pour édifier le syndrome final d'anémie.

L'action du déficit thyroïdien et de la carence en fer est évidente dans les chloro-anémies du myxœdème : dans ce cas, il y a à la fois insuffisance de stimulation médullaire, due au déficit thyroïdien, et insuffisance de régénération hémoglobinique, due au manque de fer.

Il est plus difficile de faire la part des facteurs hépatiques et hypothyroïdiens dans les anémies graves de type pernicieux.

Logiquement, l'influence possible d'un facteur hypothyroïdien semblerait devoir être réservée aux cas d'anémies graves par inhibition des organes hématopoïétiques, par « phtisie myéloïde ». C'est l'anémie pernicieuse, aplastique, où domine la tendance à l'anhématopoïèse, syndrome bien différent, par conséquent, de la maladie de Biermer, où

domine l'insuffisance de maturation des cellules médullaires jeunes. Dans ces cas d'anémies aplastiques ou hypoplastiques, l'hypothyroïdisme peut être primitif : l'insuffisance d'hormone thyroïdienne serait alors à l'origine de l'affaissement des fonctions hémopoïétiques. On sait, en effet, que la moelle osseuse de l'animal éthyroïdé ressemble en certains points à celle que l'on observe dans l'intoxication par le benzol (Kunde, Green et Burns [30]). Mais l'hypothyroïdisme peut être aussi secondaire à l'anémie, le corps thyroïde s'épuisant à lutter contre le ralentissement physiologique de la moelle osseuse, dont la cause reste inconnue.

Au contraire, dans les anémies de Biermer, ce qui constitue la caractéristique de la moelle osseuse, c'est la richesse en formes jeunes. Il est donc peu probable qu'un hypothyroïdisme primitif puisse créer une anémie de Biermer vraie : dans cette affection, il ne s'agit pas d'insuffisance hémopoïétique, mais de défaut de maturation des cellules médullaires. Le rôle essentiel semble bien, ici, dévolu à la carence du principe anti-anémique du foie. Cependant, on peut admettre l'hypothèse d'un hypothyroïdisme éventuel, secondaire au rôle très actif que doit jouer le corps thyroïde dans l'accélération du cycle hémopoïétique et l'hyperplasie des organes érythropoïétiques. Au moment où survient l'hypothyroïdisme, la maladie de Biermer perdrait son caractère initial, et tendrait vers une forme de transition hypoplastique.

D'une façon générale, dans les anémies graves, la déficience thyroïdienne et la carence hépatique seront d'une importance réciproque, variable selon qu'il s'agira d'une anémie pernicieuse hypoplastique ou d'une anémie pernicieuse vraie avec défaut de maturation.

CONCLUSIONS

1° Les anémies des myxœdémateux semblent bien liées le plus souvent à des *facteurs thyroïdiens* : le déficit d'hormone thyroïdienne entraîne une diminution d'activité des centres érythropoïétiques de la moelle osseuse et, peut-être, des phénomènes d'hyperhémolyse. Les sujets hypothyroïdiens, particulièrement sensibles au froid, peuvent faire de l'hyperhémolyse à la suite d'un choc *a frigore*, et édifier ainsi, en plusieurs poussées, un syndrome anémique sévère (Bezançon, Cayla et Jacquelin).

Le rôle érythropoïétique direct du corps thyroïde ne semble guère devoir être retenu, dans l'état actuel de nos connaissances.

Les troubles des relations du corps thyroïde avec d'autres glandes à sécrétion interne, par exemple l'hypophyse et l'ovaire, contribuent peut-être aussi à l'édification de l'anémie du myxœdème. Jusqu'à présent, ce facteur n'a pas été précisé.

2° Des facteurs *extra-thyroïdiens* interviennent aussi dans la plupart des cas : carence du principe anti-anémique du foie ou carence du fer organique.

Si l'extrait thyroïdien employé seul n'amène aucun progrès dans l'aspect du sang anémique, il s'agit probablement d'une simple coexistence d'anémie et de myxœdème (Lerman et Means), et l'on doit alors reconnaître le rôle primordial des carences hépatique et gastrique dans les cas d'anémies hyperchromes, martiale dans les cas d'hypochromie. La teneur en fer du foie joue aussi dans la genèse de certaines anémies hypochromes.

L'hypothyroïdisme, au lieu de déclencher l'anémie, peut être secondaire à l'anémie et influer à son tour sur elle. Il s'agirait alors, semble-t-il, d'un épuisement de la glande

consécutif à l'effort de stimulation médullaire que doit fournir le corps thyroïde contre les premiers symptômes de désordre sanguin. D'autres mécanismes interviennent, sans doute, dans le développement du myxœdème au cours de l'anémie.

Le rôle de la déficience thyroïdienne paraît loin d'être négligeable, soit qu'elle provoque directement l'anémie, soit qu'elle se trouve provoquée par elle et l'aggrave ensuite.

On doit donc admettre, en général, un mécanisme mixte. L'emploi d'extraits thyroïdiens, combinés avec les médications hépatique, gastrique ou martiale, semble indiqué dans la plupart des cas.

Il faut dépister et combattre l'hypothyroïdisme qui peut se développer au cours des anémies. On ne négligera pas l'essai de l'opothérapie thyroïdienne dans certaines anémies dites cryptogénétiques.

LES DIFFERENTS SYNDROMES ANEMIQUES DE L'HYPOTHYROIDISME

Si l'anémie du myxœdème est depuis longtemps connue, on s'accordait généralement à ne rattacher à ce dysfonctionnement thyroïdien que des syndromes anémiques légers ou modérés, et l'on insistait fortement sur la prédominance du type hypochrome. En 1924, Weissenbach [54] rappelait que les troubles du fonctionnement des glandes endocrines pouvaient jouer un rôle dans la genèse des états anémiques et reconnaissait que ce chapitre à peine entrevu serait peut-être l'un des plus importants, dans l'avenir, pour l'interprétation de certaines anémies légères ou moyennes. Mais il ajoutait : « Il ne semble pas que ce soit à ce type de troubles fonctionnels que l'on puisse attribuer les cas d'anémies graves dites à l'heure actuelle cryptogénétiques. »

Cependant des travaux récents ont permis d'identifier dans l'hypothyroïdisme, à côté d'anémies hypochromes banales, des anémies hypochromes beaucoup plus sévères, bien que l'on n'ait malheureusement pas assez précisé la part de l'anachlorhydrie ou même de l'achylie. Des anémies hyperchromes du type pernicieux ont également été isolées. On conçoit le gros intérêt de ces notions.

Nous pouvons donc actuellement définir trois grandes variétés d'anémies en concomitance avec des états de myxœdème franc ou d'insuffisance thyroïdienne légère :

1° *L'anémie hypochrome classique*, rappelant le type de la chlorose, avec toutefois certaines particularités hématologiques.

2° L'anémie hypochrome, se rapprochant du type actuel-

lement étiqueté « *anémie hypochrome essentielle de l'adulte* ». C'est, en somme, l'ancienne chlorose tardive de Hayem, avec absence d'acide chlorhydrique libre et même achylie complète. A vrai dire, aucun cas entrant exactement dans cette catégorie n'a encore été nettement signalé, à notre connaissance, mais tout permet de supposer que des recherches plus complètes dans ce sens pourront aboutir à des résultats positifs.

3° Enfin, l'*anémie hyperchrome*, pouvant se rapprocher en tout point de l'anémie pernicieuse.

Nous allons décrire ces différents types en les illustrant d'observations choisies parmi les plus caractéristiques.

I. — *Anémies hypochromes avec chimisme gastrique variable (chloro-anémies du myxœdème).*

On en a signalé de nombreux cas chez l'enfant et chez l'adulte. En 1924 et en 1925, Baker, Warfield et Greene ont mis en évidence les relations entre l'hypothyroïdisme et une anémie rappelant la chlorose. En général, les analyses gastriques n'ont pas été publiées, mais on sait que l'anachlorhydrie est assez fréquente chez les myxœdémateux et que les sujets anachlorhydriques font plus facilement de l'anémie (statistique de Lerman et Means). Warfield et Greene ont insisté sur certains cas d'anémies chlorotiques associées à un métabolisme basal légèrement abaissé (— 10 à — 18,5) et à très peu de signes cliniques évidents d'hypothyroïdisme, avec effet remarquable du traitement thyroïdien. L'anémie chlorotique pourrait donc constituer une forme de myxœdème fruste.

Comme dans toutes les chloro-anémies habituelles, l'hémoglobine est évidemment plus abaissée que les globules rouges; on note, à des degrés divers, de l'anisocytose et de la poïkilocytose. La polychromatophilie, les hématies nucléées et les réticulocytes sont rares. En moyenne, le nombre des globules rouges oscille autour de 4.000.000, ce qui est

également le chiffre habituel des autres anémies hypochromes. Mais cette anémie de l'hypothyroïdisme présente quelques caractères particuliers, portant sur le taux d'hémoglobine, les variations de forme et de taille des globules rouges et les leucocytes.

a) L'hémoglobine.

Les autres anémies hypochromes comportent le plus souvent un taux d'hémoglobine très abaissé, entre 30-50 p. 100, et une valeur globulaire de 0,70 à 0,30. Il n'en est pas de même dans le myxœdème, bien que Falta, Murray et Ewald admettent des réductions d'hémoglobine de 40 p. 100 ou même 60 p. 100. En général, l'hémoglobine n'est guère réduite qu'à 10 p. 100 ou 15 p. 100 au-dessous de sa valeur normale, diminution en somme à peu près parallèle à celle des globules rouges, quoique légèrement plus marquée. La valeur globulaire, inférieure à l'unité, reste voisine de celle-ci. Il semble cependant que l'abaissement de la valeur globulaire soit plus accentué chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

Ces constatations s'appliquent au plus grand nombre de cas. En réalité, il peut y avoir des tableaux d'anémie plus marquée. La diminution des globules rouges, et surtout de l'hémoglobine, est parfois beaucoup plus importante. Lerman et Means ont même une opinion qui diffère de la théorie classique, car, sur 52 de leurs malades, 60 p. 100 ont présenté un nombre de globules rouges inférieur à 4.000.000 et 52 p. 100 un taux d'hémoglobine inférieur à 70 p. 100. Baker décrit une forme sévère d'anémie hypochrome, améliorée rapidement par le traitement thyroïdien, plus fréquente chez les adolescents que chez les adultes. Minot [41] signale des chiffres de 3.000.000 d'hématies, et même au-dessous de 2.000.000. Nous citons une de ses observations (obs. VI), avec une valeur globulaire toujours proche de l'unité (0,9), mais une forte réduction de l'hémoglobine (38 p. 100) et des globules rouges (3.200.000). Nous notons de

même : dans l'observation III (Briskas), 1.950.000 globules rouges, 40 p. 100 d'hémoglobine, et une valeur globulaire de 1; dans l'observation IV, 2.300.000 globules rouges, 45 p. 100 d'hémoglobine, et une valeur globulaire de 0,97; dans l'observation V, 2.540.000 globules rouges, et 40 p. 100 d'hémoglobine, avec une valeur globulaire de 0,80.

Enfin, à côté des anémies avec hypochromie modérée et même isochromie, il survient de temps à autre des anémies franchement hypochromes. Dans l'observation VII, l'hémoglobine était à 20 p. 100, donc très réduite, beaucoup plus, proportionnellement, que les hématies (1.800.000), et la valeur globulaire atteignait seulement 0,55.

b) Les variations de forme et de taille des globules rouges.

L'anisocytose est assez fréquente, comme dans les anémies hypochromes ordinaires. Mais, tandis que celles-ci montrent une prédominance des microcytes, l'anémie du myxœdème, avec valeur globulaire souvent proche de l'unité, est caractérisée par la tendance à la mégalocytose : les globules rouges sont, dans leur ensemble, d'une taille un peu supérieure à la normale; on ne rencontre guère de très grosses cellules. Cette augmentation légère, mais indéniable, des hématies, est signalée dans les observations VI et VII. Le même phénomène a été observé par Stern et Altschule [47], après thyroïdectomie chez l'homme, Kunde et Burns [30], Sharpe et Bisgard [48] dans leurs expériences sur les lapins éthyroïdés. Le Breton, Capps Kraepelin, Korczinski, l'ont aussi rapporté chez l'homme. Luzet signale un abaissement de la moyenne du diamètre des hématies après le traitement thyroïdien.

La poïkilocytose est peu marquée dans l'anémie du myxœdème, alors qu'elle est importante dans la chlorose classique et dans nombre d'anémies hypochromes. La plupart des cellules sont rondes. Certaines sont un peu ovales (Minot).

c) Les leucocytes.

Ils sont normaux dans la chlorose, parfois même un peu augmentés (10.000). Au contraire, dans l'anémie du myxœ-

dème, ils sont souvent diminués, et la formule leucocytaire peut montrer une légère lymphocytose. C'est le cas de la plupart de nos observations (en particulier, II et VI). Kocher, Falta, Mac Carrison, Frey, Bence et Engel, Mendel, et surtout Janney et Henderson, qui ont repris récemment cette question, insistent sur la prépondérance des éléments lymphocytaires, avec diminution correspondante des polynucléaires, chez les sujets hypothyroïdiens. Sur 13 malades de cet ordre, la moyenne des numérations était, d'après Janney et Henderson :

polynucléaires, 55,1 p. 100;
lymphocytes, 36,1 p. 100;
grands mononucléaires, 3,53 p. 100.

Janney et Henderson s'expriment même en ces termes : « Il semble étrange qu'auparavant la signification diagnostique des numérations leucocytaires différentielles dans l'hypothyroïdisme masqué n'ait pas été suffisamment mise en évidence. » Il n'y a là rien d'absolument constant ni de pathognomonique, mais, « dans les cas de symptomatologie incertaine, la numération sanguine différentielle pourrait être d'une aide très appréciable comme preuve accessoire ».

Les plaquettes sont également souvent diminuées (Minot). La leucopénie et la diminution des plaquettes ont aussi été constatées par B. Stern et Altschule [47], chez l'homme, après thyroïdectomie. Malgré la prédominance des centres érythropoïétiques et l'opinion fréquemment formulée que le corps thyroïde anime l'érythropoïèse, inhibe les granulocytes, il semble bien que l'ensemble des centres hématopoïétiques de la moelle osseuse soit frappé dans le myxœdème, dont l'anémie revêt volontiers le type hypoplastique, avec faible taux de réticulocytes et absence d'hématies nucléées. Sans attribuer à la leucopénie et à la lymphocytose, souvent trop légères ou même inexistantes, une valeur absolue, on peut en faire une particularité intéressante de nombre de cas d'anémies hypochromes du myxœdème.

Signalons, pour finir, que l'on peut voir dans ces anémies des hématies nucléées, ce qui est d'ailleurs rare (Mac Carrisson, Falta, Khmara). Ce fait et les modifications des globules rouges, en général, s'observent, plus fréquemment dans les anémies accentuées avec numérations plus abaissées.

En résumé :

1° Certaines chloro-anémies sont liées au myxœdème. Les signes d'hypothyroïdisme peuvent être très frustes et l'abaissement du métabolisme basal est parfois peu marqué, quoique suffisamment explicite.

2° Il est classique de considérer les anémies hypochromes du myxœdème comme modérées ou légères, avec une valeur globulaire à peine inférieure à l'unité (tendance à l'isochromie).

3° En réalité, souvent, la réduction des globules rouges et surtout de l'hémoglobine est plus marquée (Minot, Lerman et Means).

Les chiffres d'hématies au-dessous de 4.000.000 ne sont pas rares. On peut voir les globules rouges descendre aux environs de 3.000.000 par millimètre cube et même moins, et l'hémoglobine entre 40 p. 100 et 45 p. 100.

4° L'anémie peut être franchement hypochrome. Nous citons un cas avec une valeur globulaire de 0,55 (obs. VII).

5° Il y a quelques particularités notables :

— tendance à la mégalocytose, les globules rouges n'étant, d'ailleurs, qu'assez peu augmentés en diamètre et en volume;

— poïkilocytose peu marquée, avec quelques globules rouges un peu ovales;

— leucopénie et lymphocytose modérées, mais parfois utiles pour le diagnostic;

— quelques hématies nucléées, surtout dans les anémies accentuées.

Observation I (Résumée).

(Empruntée à Nyiri [43].)

Dell... (Pierre), enfant âgé de 10 ans, est amené parce qu'il présente un certain degré d'apathie, d'obésité.

A l'examen, enfant obèse, pâle. Les joues sont très grosses, la base du nez est un peu élargie, le cou est court et épais. Nombreuses caries dentaires. On note une forte adiposité, un certain degré de sécheresse de la peau et des cheveux. Il y a, en outre, une instabilité de l'attention, une idéation lente, une lenteur marquée des mouvements. L'intelligence n'est pas celle d'un enfant de 10 ans normal.

Métabolisme basal :

— 12 p. 100;

trois mois après, — 23 p. 100.

Numération globulaire et formule leucocytaire :

Hémoglobine, 95 p. 100;

Globules rouges, 4.030.000;

Valeur globulaire, 1,1;

Globules blancs, 7.000;

Lymphocytes, 16 p. 100;

Moyens mononucléaires, 9 p. 100;

Grands mononucléaires, 1 p. 100;

Poly neutrophiles, 69 p. 100;

Poly éosinophiles, 4 p. 100;

Cellules souches, 1 p. 100.

Ce cas constitue un exemple d'anémie isochrome du myxœdème chez l'enfant, avec diminution à peu près parallèle de l'hémoglobine et des globules rouges. Il n'y a pas de lymphocytose. L'anémie est légère, et les signes d'hypothyroïdisme ne sont pas non plus très marqués, bien que la diminution du métabolisme basal s'accentue au cours de la maladie. Il s'agit probablement d'un syndrome polyglandulaire.

Observation II (Résumée).

(Empruntée à Nyiri.)

Sut... (Simone), âgée de 22 mois, née à terme, offre l'aspect d'une myxœdémateuse typique : nez élargi, lèvre inférieure épaisse, macroglossie, peau sèche et cireuse, refroidissement des extrémités. L'enfant est très constipée. Elle présente un gros retard pondéro-statural, ne parle pas et n'a que deux dents.

Numération globulaire et formule leucocytaire :

Hémoglobine, 90 p. 100;
Globules rouges, 4.224.000;
Valeur globulaire, 0,95;
Lymphocytes, 38 p. 100;
Moyens mononucléaires, 14 p. 100;
Grands mononucléaires, 6 p. 100;
Poly neutrophiles, 35 p. 100;
Poly éosinophiles, 2 p. 100;
Formes de transition, 4 p. 100;
Myélocytes, 1 p. 100.

Anisocytose et poïkilocytose.

Le chiffre des globules rouges est bien voisin de 4.000.000, comme l'indique l'opinion classique. De même, la valeur globulaire est subnormale : 0,95.

On note également la tendance à la lymphocytose et à la mononucléose.

C'est là une observation d'anémie myxœdémateuse légère typique, bien en accord avec les données admises depuis longtemps. Ce cas est très comparable au précédent au point de vue hématologique, mais les signes cliniques de myxœdème sont beaucoup plus nets. On voit donc qu'il n'y a pas de relation évidente entre la gravité apparente du myxœdème et le degré d'anémie.

Observation III (Résumée).

(Briskas [5].)

Myxœdème avec anémie hypochrome et hypercholestérolémie chez une enfant de 4 ans.

Fille unique de parents bien portants, née à terme le 6 juin 1929 (accouchement normal); nourrie au lait condensé jusqu'à 18 mois. Première dent à 16 mois; premiers pas à 24 mois, puis arrêt. On pense au rachitisme. Le traitement par rayons ultra-violets, et une cure à San-Salvadour échouent.

A 4 ans et 7 mois, le 25 janvier 1934, la taille est de 73 cm. 1/2 (hypotrophie staturale); le poids est de 13 kg. 600.

On note, d'autre part, des signes nets de myxœdème : tête très grosse, figure lunaire, paupières bouffies, atrophie des sourcils, lèvres éversées, macroglossie, téguments infiltrés, peau sèche et pâle, muqueuses décolorées, cheveux clairsemés, courts, secs et cassants, oreilles épaisses, cou très court, thorax globuleux, abdomen volumineux, membres courts et épais. Idiotie complète.

Le rapport $\frac{\text{poids}}{\text{taille}}$ est très augmenté, la tension artérielle est fortement abaissée, le cholestérol sanguin très augmenté : 3 g. 38 p. 1.000.

Enfin, il y a une anémie marquée :

1.950.000 globules rouges;
40 p. 100 d'hémoglobine;
Valeur globulaire, 1,02.
Métabolisme basal, 50 p. 100.

L'enfant est soumise au traitement thyroïdien, par injection, puis par ingestion (0 g. 05 de poudre (Choay *pro die*).

Le 6 octobre 1935, un an et demi après le début du traitement, elle présente l'aspect normal d'une fillette de 4 à 5 ans, la taille est de 92 centimètres, le poids de 16 kilos, le visage normal, les téguments ne sont plus infiltrés. Tension artérielle : 10-6, au lieu

de 7-5. De plus, l'anémie est en régression, ainsi que l'hypercholestérolémie :

5.180.000 globules rouges;
80 p. 100 d'hémoglobine;
2 g. 64 p. 1.000 de cholestérol;
Valeur globulaire, 0,77.

Les leucocytes, dont le chiffre était initialement de 4.500 par millimètre cube, sont passés à 5.800.

Il s'agit donc ici d'une anémie sévère, avec forte diminution des globules rouges et de l'hémoglobine dans des proportions sensiblement égales. Briskas la décrit comme type d'anémie hypochrome sévère de l'enfant : en réalité, il y avait isochromie initiale, ce qui est fréquent dans les syndromes anémiques du myxœdème. Le gros intérêt est surtout constitué par le remarquable effet du traitement thyroïdien sur le syndrome myxœdémateux et en même temps sur l'hypercholestérolémie et l'anémie. Cependant, les globules rouges furent plus influencés que l'hémoglobine (tendance à l'hypochromie), ce qui est normal, si l'on admet que l'hormone thyroïdienne a surtout pour effet de stimuler les centres érythropoïétiques de la moelle osseuse. L'adjonction d'une médication martiale aurait peut-être permis d'assurer une montée d'hémoglobine parallèle à celle des globules rouges.

On doit souligner, enfin, l'amélioration de la tendance initiale à la leucopénie, sous l'influence du traitement thyroïdien (de 4.500 à 5.800, ce dernier chiffre ayant été vérifié à plusieurs reprises).

Observation IV.

(Service du Professeur Duperié, hôpital Saint-André, Bordeaux.)

R... (L.), cultivatrice, âgée de 43 ans, est envoyée à l'hôpital pour ictère chronique, le 17 mars 1937.

Depuis 15 ans, à la suite d'un accouchement (troisième grossesse), la malade se sent très fatiguée, a des règles très irrégulières avec douleurs dans le bas-ventre. Elle reste parfois cinq à six mois sans être réglée. On note même une aménorrhée de deux ans. Malgré son asthénie, elle continue à travailler.

Il y a quatre ans, la malade a présenté des douleurs en coups d'aiguille au niveau de la région précordiale, avec essoufflement, au moment de la marche, l'obligeant à s'arrêter. Elle avait à ce moment, dit-elle, une tension maxima de 21 au Pachon.

Depuis un an et demi environ, des phénomènes nouveaux se sont développés : teint cholémique qui va en augmentant, céphalées fréquentes et bourdonnements d'oreilles (sensation de bruits de cloches).

Depuis six mois, par période de dix à quinze jours, surviennent des pertes très abondantes, formées de caillots sanguins mêlés à un liquide jaune sale d'odeur fétide, principalement au moment des mictions. Il n'y a pas de pertes le jour en dehors des mictions, mais, la nuit, la malade est obligée de se garnir, car elle perd un liquide jaunâtre, sanieux, abondant. Après ces périodes, la malade reste une quinzaine de jours sans aucune perte.

Il y a un mois et demi, au début de février 1937, sont apparues des pertes abondantes de mêmes caractères que les précédentes : pertes jaune sale, fétides, et caillots de sang, au moment où la malade allait à selle ou urinait. Vers le 20 février, la malade, qui se sentait très fatiguée, a eu une syncope précédée de coliques dans le bas-ventre. Depuis trois semaines, les céphalées et les bourdonnements d'oreille étaient incessants. Des injections vaginales et le repos ont arrêté les pertes, mais l'asthénie de plus en plus accentuée et une nouvelle syncope lors d'une tentative de lever ont nécessité l'entrée à l'hôpital.

Antécédents personnels :

Croup et rougeole dans l'enfance.

En 1917, accouchement d'un enfant mort et macéré à huit mois; forte albuminurie avec crises d'éclampsie pendant la grossesse.

En 1920, deuxième grossesse, normale, avec accouchement à terme d'un enfant vivant, normalement constitué.

En 1921, troisième grossesse : pertes de sang jusqu'au cinquième mois; pas d'albuminurie; enfant né à terme et vivant actuellement.

Il y a deux ans (1935), douleurs épigastriques à type de crampes après les repas, ayant rétrocédé en trois semaines à la suite d'un traitement médical.

Antécédents héréditaires et collatéraux :

Père mort hémiplégique.

Mère vivante, bien portante.

Mari mort de laryngite et de tuberculose pulmonaire.

Deux enfants vivants, bien portants.

Examen :

La malade frappe par son teint jaune paille, ses lèvres et ses conjonctives décolorées. Les pommettes sont légèrement rosées. Elle ne semble pas amaigrie, malgré ses dires.

Appareil endocrinien et tégumentaire. — On note la disparition de la queue du sourcil, les cheveux sont secs et cassants (la malade dit en avoir perdu beaucoup), l'aisselle est glabre, le pubis un peu dégarni, les ongles sont minces et striés.

Le facies a changé depuis un an : la malade s'en est elle-même rendu compte. Les paupières sont légèrement bouffies, les yeux bridés, les lèvres décolorées et épaisses. La langue est augmentée de volume et la malade se plaint d'avoir depuis un an la parole lente et monotone, la voix sourde et rauque.

La peau, dans son ensemble, est sèche, un peu squameuse, en certains points surtout (sur les mains, les avant-bras et les jambes). Elle est épaissie, infiltrée, sans godet à la pression.

Les extrémités, surtout les mains, sont épaissies, les doigts boudinés et froids. La malade ne peut plus quitter son alliance.

La frilosité est très marquée.

Du côté du psychisme, on note la torpeur, l'expression inerte et un peu hébétée du facies, le défaut d'attention et de mémoire.

L'examen des autres appareils révèle :

1° Une denture médiocre, une légère décoloration de la muqueuse buccale, de la constipation chronique; l'abdomen est volumineux, avec des parois flasques et facilement dépressibles;

2° Une tension artérielle abaissée : Mx, 11; Mn, 5; Io, 3.

3° Au toucher vaginal, un col normal avec un utérus un peu augmenté de volume;

4° Une légère diminution des réflexes tendineux; depuis un an, surviennent des fourmillements dans les doigts, des bourdonnements d'oreille et des éblouissements.

Examens de laboratoire :

Glucose, 0 g. 95 par litre;

Urée, 0 g. 22 par litre;

Cholestérol, 2 grammes par litre;

B.-W. négatif;

Métabolisme basal, — 33 p. 100;

Liquide gastrique normal;

Temps de saignement et temps de coagulation normaux;

Numération globulaire et formule leucocytaire :

Hémoglobine au fer, 21 p. 100; valeur globulaire, 0,68;

Hématies, 1.540.000;

Leucocytes, 5.200 :

Poly neutro, 80 p. 100;

Lymphocytes, 12 p. 100;

Monocytes, 5 p. 100;

Mono-multilobés, 3 p. 100;

Globulins normaux;

2, 3 hématies granuleuses par champ.

Traitement et évolution :

Une transfusion de 150 cm³ de sang a été pratiquée trois jours après l'entrée de la malade à l'hôpital. On a ensuite essayé le traitement par l'extrait hépatique (héparmone : une ampoule) durant vingt-deux jours, sans amélioration très marquée : hématies, 2.300.000; hémoglobine, 45 p. 100; leucocytes, 5.200, avec 50 p. 100 de polynucléaires, 6 p. 100 de monocytes, et 44 p. 100 de lymphocytes. Finalement, on a prescrit le traitement thyroïdien, à raison de 0 g. 10 de poudre de thyroïde par jour, durant deux mois environ (du 13 avril 1937 au 7 juin 1937), avec douze jours d'interruption. Les résultats ont été très nets, tant au point de vue de

la disparition des signes de myxœdème que de l'amélioration de l'état sanguin :

1° Au point de vue *clinique*, la malade paraissait véritablement transformée. Le facies s'était affiné, la physionomie était plus vive. Les doigts s'étaient effilés, et la malade pouvait enlever son alliance, ce qu'elle n'avait pas fait depuis plus de deux ans. Le psychisme, enfin, était très amélioré : la malade circulait dans la salle, s'intéressait aux conversations, parlait elle-même et plaisantait volontiers.

Il faut insister sur le fait que l'utérus avait repris son volume normal, et que les pertes de sang avaient complètement disparu.

2° Au point de vue *hématologique*, les progrès étaient également très sensibles :

Hémoglobine, 90 p. 100;
Globules rouges, 4.520.000;
Valeur globulaire, 1;
Globules blancs, 5.600 :
Polynucléaires neutrophiles, 50 p. 100,
Mononucléaires, 12 p. 100;
Lymphocytes, 38 p. 100.

3° Le métabolisme basal était passé de — 33 p. 100 avant le traitement à + 11 p. 100 après.

Quatre mois plus tard, en octobre 1937, la malade étant revenue à l'hôpital se faire examiner, on a pu noter que l'amélioration de l'état général et de l'état sanguin persistait, bien que le chiffre des globules rouges ait quelque peu fléchi :

Hémoglobine, 80 p. 100;
Hématies, 3.800.000;
Hématies granuleuses normales;
Leucocytes, 7.600 :
Polynucléaires neutrophiles, 57;
Eosinophiles, 3;
Lymphocytes, 27;
Monocytes, 8,5;
Mono-multilobés, 4.

En résumé : Cette observation offre un bel exemple d'anémie hypochrome sévère de l'adulte, avec valeur globulaire nettement abaisée (0,68), forte réduction des hématies et encore plus de l'hémoglobine, absence de modifications du chimisme gastrique.

La notion des règles très irrégulières, puis des abondantes ménorragies, domine le tableau clinique. Les signes de myxœdème se sont lentement constitués, semble-t-il, mais se trouvaient très nets au moment de l'entrée de la malade à l'hôpital. Le fort abaissement du métabolisme basal confirmait le diagnostic.

Il est impossible de déterminer quel est le syndrome, anémie ou myxœdème, qui a précédé l'autre. Cependant, la malade signale que la dysménorrhée et l'asthénie sont apparues en premier lieu, avec des troubles cardio-vasculaires quelques années plus tard. C'est seulement depuis un peu plus d'une an qu'elle a remarqué les modifications du facies, de la voix, de l'élocution; les ménorragies se sont installées six mois plus tard. Ne peut-on admettre que, dans ce cas, l'anémie a été primitive, entraînant d'abord un hyperfonctionnement thyroïdien compensateur, traduit par les symptômes cardio-vasculaires et l'élévation de la tension maxima (21), puis provoquant, par épuisement ou par un autre mécanisme, un hypothyroïdisme qui s'est alors révélé cliniquement, a entraîné des ménorragies et une accentuation de l'anémie, nécessitant l'admission de la malade à l'hôpital ?

En tout cas, seul, le traitement thyroïdien a été véritablement efficace :

1° A l'entrée de la malade :
1.540.000 globules rouges;
21 p. 100 d'hémoglobine;
valeur globulaire, 0,68.

2° Après le traitement par l'extrait hépatique :
2.300.000 hématies;
hémoglobine, 45 p. 100.

3° Après le traitement thyroïdien, sans adjonction de produits ferrugineux :

4.520.000 hématies;
90 p. 100 d'hémoglobine;
valeur globulaire, 1.

Les globules blancs, par contre, n'ont guère été influencés (5.600 contre 5.200).

Dans l'ensemble, le facteur thyroïdien semble bien avoir joué le rôle principal dans l'édification du syndrome d'anémie grave final. En même temps que l'aspect sanguin revenait à la normale, les signes de myxœdème s'effaçaient, sous l'influence de l'opothérapie, l'utérus diminuait, les pertes de sang s'arrêtaient, et le métabolisme basal passait de — 33 p. 100 à + 11 p. 100. Ce parallélisme entre la régression des signes d'hypothyroïdisme et l'amélioration de l'état sanguin est tout à fait remarquable.

Nous reviendrons sur l'apparition des ménorragies dans le myxœdème, à propos de l'observation de Lisser et Anderson (obs. XII), sur un cas de myxœdème de l'adulte associé avec une anémie de type primitif.

Observation V (Résumée).

(Empruntée à Merklen, Gounelle et Israël [40].)

Mme X..., 41 ans, est envoyée à l'hôpital, pour hémorragie digestive, le 9 septembre 1932. Au début du mois de septembre, peu de temps avant son admission, elle a présenté un melæna de un quart de litre de sang rouge caillé, avec douleurs abdominales et état subfébrile.

A l'examen :

Facies bouffi et lunaire, nez aplati et gros, joues épaisses, très pâles, pendantes, tremblotantes, cyanose des pommettes, peau rugueuse et sèche.

On note encore la pâleur des téguments et des muqueuses, le ballonnement de l'abdomen, la difficulté d'élocution et l'impassibilité. Depuis six mois, la température oscille autour de 38 degrés.

Antécédents :

Parents et frères normaux.

Premiers pas à 3 ans.

Scolarité mauvaise.

Le développement ne se serait déclenché qu'à 13 ans, avec rapide atteinte de la taille actuelle (1 m. 50).

Examens spéciaux : Examen des selles et hémoculture négatifs; rectoscopie et radiographie ne montrent rien d'anormal (pas d'hémorroïdes, aucune image d'ulcus ou de néo).

Temps de saignement, trois minutes.

Temps de coagulation, quatre minutes; caillot rétractile.

Pas de signe du lacet.

Cholestérol sanguin, 1,80 p. 1.000.

Métabolisme basal, — 25 p. 100.

Numération globulaire :

Globules rouges, 2.540.000;

Globules blancs, 6.000;

Hémoglobine, 40 p. 100;

Plaquettes, 118.000;

Valeur globulaire, 0,79;

Liquide gastrique normal.

Cette observation offre un type d'anémie nettement hypochrome, avec baisse marquée des globules rouges, et plus encore de l'hémoglobine. Il faut noter l'absence d'achylie.

L'origine exacte du syndrome est difficile à déterminer. L'état fébrile persistant a fait envisager une atteinte infectieuse possible, mais l'hémoculture s'est trouvée négative. Aucune lésion du tractus digestif n'a pu être mise en évidence.

Il n'y avait pas non plus de troubles de la crase sanguine. Les auteurs concluent donc que la véritable cause du melæna

reste ignorée. Mais ne pourrait-on pas supposer qu'il s'agissait d'une forme, rare à la vérité, d'endocardite maligne lente touchant un endocarde jusque-là apparemment sain ? Habituellement, la maladie d'Osler se développe sur un cœur déjà lésé, mais ce n'est pas la règle. Elle ne s'accompagne pas au début de signes d'insuffisance cardiaque : cette malade n'en présentait pas. Elle peut provoquer des phénomènes emboliques douloureux avec hémorragies consécutives : la malade a présenté un melæna avec douleurs abdominales. Enfin, l'état fébrile persistant est bien dans la note de l'endocardite lente. Le résultat négatif de l'hémoculture ne permet pas de rejeter ce diagnostic, car il en est souvent ainsi dans le syndrome d'Osler, où l'on doit répéter les ensemencements de sang.

On peut supposer qu'au cours du syndrome infectieux, quelle qu'en soit la cause, s'était constituée progressivement une atteinte du corps thyroïde (thyroïdite [?]), aboutissant finalement à l'insuffisance thyroïdienne et à un état d'anémie marquée. L'anémie n'était pas due au melæna, puisque l'arrêt de l'hémorragie n'a pas été suivi d'une reprise globulaire.

Les heureux effets du traitement thyroïdien confirment l'influence de l'hypothyroïdie sur l'évolution de l'anémie :

1° La médication martiale n'a pas influencé l'anémie :

Globules rouges, 2.640.000;
Hémoglobine, 45 p. 100.

2° L'hépatrol, puis le foie de veau cru ont entraîné une montée passagère des globules rouges et de l'hémoglobine :

Globules rouges, 3.950.000;
Hémoglobine, 60 p. 100.

3° L'extrait thyroïdien seul a, de même, fait passer les globules rouges à 4.060.000, et l'hémoglobine à 60 p. 100, mais cet effet n'a pas non plus été durable.

4° Seule, l'association de l'extrait thyroïdien et du citrate de fer ammoniacal, pendant quatre mois, a entraîné une

ascension nette et durable des globules rouges et de l'hémoglobine :

Globules rouges, 3.050.000;

Hémoglobine, 80 p. 100,

l'hypochromie du sang persistant par suite de l'ascension moindre de l'hémoglobine (valeur globulaire, 0,80).

La médication martiale seule eût peut-être suffi à faire disparaître cette anémie, où l'importance de la carence en fer semble indéniable malgré les signes de myxœdème. Mais on peut penser que l'hypothyroïdie a provoqué la lésion sanguine en aidant à créer l'état carentiel, d'où l'utilité de l'adjonction du traitement thyroïdien aux composés ferrugineux. Il eût été intéressant de noter, en outre, l'ascension possible des globulins sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne, leur chiffre initial étant abaissé à 118.000. On sait que, dans la moelle osseuse des animaux myxœdémateux, les mégalokaryocytes sont peu nombreux et dégénérés (Esser).

Observation VI (Résumée).

(Empruntée à Minot [41].)

Le malade, âgé de 55 ans, entre à l'hôpital pour asthénie marquée.

Depuis plusieurs années, il souffre de constipation chronique et trouve qu'il se fatigue beaucoup plus facilement qu'autrefois. D'autre part, en cinq ans, son poids s'est augmenté progressivement de 25 kilos, de telle sorte qu'il pèse 92 kg. 500 à son entrée à l'hôpital. Sa mémoire semble avoir fortement diminué. Tous ces symptômes sont de plus en plus marqués depuis deux ou trois ans.

Il y a un an et demi environ, des phénomènes nouveaux sont apparus : pâleur progressive, bouffissure de la face, frilosité, crampes dans les jambes, modifications de la voix et troubles de l'élocution. Enfin, il y a des céphalées frontales fréquentes et parfois une légère dyspnée d'effort avec un peu d'enflure des che-

villes. On ne note pas de symptômes de langue dépouillée et douloureuse, ni de paresthésies des extrémités.

A l'examen :

Le psychisme paraît altéré : le malade est indécis, inattentif. Sa voix est sourde, son élocution lente et monotone.

La peau est pâle, bouffie dans son ensemble, en particulier sous les yeux, sans godet de pression, très sèche. Le malade dit transpirer rarement. Il aurait perdu la moitié de ses cheveux durant les trois dernières années. Les poils axillaires et pubiens sont clairsemés. La denture est bonne. La langue paraît large et épaisse, pâle, mais elle n'est pas dépouillée. Le cœur paraît un peu augmenté de volume et le premier bruit est sourd. Les parois des artères périphériques semblent épaissies. L'abdomen est volumineux et tombant. Les réflexes rotuliens sont faibles, les muscles flasques et atrophiés.

Pouls, 60; T. A. : Mx, 13; Mn, 9.

Température normale.

Examens de laboratoire :

Numération globulaire :

Hémoglobine, 58 p. 100;

Globules rouges, 3.200.000;

Valeur globulaire, 0,90.

Les globules rouges ont un diamètre un peu au-dessus de la normale, bien qu'il n'y ait pas de macrocytes vrais. On ne trouve pas de microcytes.

Pas de poïkilocytose marquée : quelques globules rouges sont un peu ovales.

Polychromatophilie rare, réticulocytes en nombre normal, pas de cellules souches.

La résistance globulaire est normale.

Formule leucocytaire :

Globules blancs, 4.000;

Poly neutro, 54 p. 100;

Lymphocytes, 36 p. 100;

Grands mononucléaires, 10 p. 100.

On ne voit ni éosinophiles, ni basophiles.

Le pourcentage des globulins est légèrement diminué, certains sont un peu agrandis.

Métabolisme basal : — 30 p. 100.

Commentaires de l'auteur : Le diagnostic de ce cas, où les signes de myxœdème sont cependant assez nets, est particulièrement intéressant. Minot en souligne les caractères, qui n'offrent rien de commun avec ceux de l'anémie pernicieuse. L'augmentation de poids, dit-il, est contre ce dernier diagnostic, bien que l'absence d'amaigrissement s'observe classiquement dans l'anémie pernicieuse. Surtout, il n'y a pas de paresthésies ni de glossite, et l'aspect sanguin est très différent. En effet, les globules rouges sont bien un peu augmentés de volume, mais il n'y a pas de mégalocytose vraie, ni d'anisocytose ou de poïkilocytose marquées. De plus, on n'a pas de signes d'une destruction accrue du sang, ce qui est, par contre, un des traits de l'anémie pernicieuse : ici, pas d'excès de pigments biliaires dans le plasma, pas de microcytes.

Au contraire, le faible pourcentage des globules blancs, des globulins et des polynucléaires suggère naturellement une diminution de la formation de ces éléments au niveau de la moelle osseuse, sous l'influence du déficit thyroïdien.

Ainsi les phénomènes habituellement liés à l'hypothyroïdisme se retrouvent dans cette observation, qui constitue un cas d'anémie hypochrome nette du myxœdème. La diminution d'activité de la moelle osseuse est traduite par la réduction du nombre des globules blancs, des polynucléaires et des plaquettes, et aboutit à un état d'anémie hypochrome avec lymphocytose qui correspond bien aux syndromes hématologiques de l'hypothyroïdisme en général.

Observation VII.

(Service du Docteur Denis, Hôpital Saint-André, de Bordeaux.)

B... (H.), 46 ans, entre à l'hôpital le 4 février 1937 pour asthénie très marquée, empêchant tout travail depuis plusieurs mois.

L'origine de ces troubles remonterait à l'année 1908. La malade aurait présenté au mois d'octobre de cette année un syndrome basedowien rapidement constitué : exophtalmie en premier lieu, avec inocclusion des paupières, éblouissements et céphalées; tachycardie à 120; essoufflement, thermophobie, sudation très exagérée; boulimie et polydipsie; diarrhée; irritabilité marquée. En même temps, le corps thyroïde avait nettement augmenté de volume.

A cette époque, la malade fut traitée par des calmants divers (valérianate d'ammoniaque), l'hématoéthyroïdine et l'ovarine. Quatre ans après en 1912 son état se trouvait considérablement amélioré au point de permettre la reprise d'une activité normale et même un séjour au bord de la mer. Seule persistait une tachycardie à 100.

Deux ans plus tard, au cours de l'hiver 1914-1915, une lassitude extrême se développa peu à peu, mais avec une série de symptômes très différents de ceux observés jusqu'alors : il n'y avait plus de dyspnée, de tachycardie, d'irritabilité, mais une somnolence marquée, de l'asthénie avec sensation de jambes lourdes, de la frilosité. A ces symptômes principaux s'ajoutèrent, dans le courant de l'année 1916, de la bouffissure du visage avec augmentation du poids total, de l'anorexie, des douleurs lombo-costales vagues, une élocution lente et embarrassée. Tous ces troubles persistèrent et s'accrurent l'année suivante. Ils n'ont jamais subi de régression complète depuis lors, présentant même de temps à autre des exacerbations marquées. De plus, la malade signale, au mois d'octobre 1918, une grossesse, avec un accouchement facile à terme, mais des troubles digestifs consécutifs très tenaces, caractérisés surtout par de fréquentes crises de diarrhée. On note encore en 1921 une stomatite guérie au bout d'un mois par un traitement

local, des crises d'urticaire géante la même année, et enfin, à partir de 1923, d'abondantes hémorragies, qui ne tardèrent pas à dominer le tableau clinique : hémorragies rectales tout d'abord, attribuées à des hémorroïdes, puis hémorragies génitales importantes et fréquentes. L'asthénie s'est particulièrement accentuée depuis quatre ans : au mois de février 1933, nous dit la malade, à la suite d'un refroidissement en période menstruelle et de fortes émotions, survint un très net arrêt des règles, avec reprise métrorragique quinze jours après, très abondante. Un deuxième épisode en tout point semblable se déroula la même année. De même, en novembre 1934, la malade aurait présenté une aménorrhée complète de deux mois, suivie d'abondantes métrorragies pendant quinze jours. La grande faiblesse consécutive n'a pas rétrocédé, et est même allée en augmentant, nécessitant le séjour complet au lit depuis le mois d'août 1936. Durant toute cette période, les pertes de sang sont restées fréquentes et importantes, durant quelquefois quinze jours par mois. La malade n'a plus retiré aucun bénéfice de la médication par l'Hémostyl, qui avait paru l'améliorer précédemment à plusieurs reprises. Incapable de marcher et même de se tenir debout, de réfléchir et d'exécuter des actes précis requérant l'attention, tels que l'écriture, la malade souffrait particulièrement d'une frilosité extrême. Cet état grave nécessita son entrée à l'hôpital au mois de février 1937.

Antécédents héréditaires et collatéraux :

Père mort de néphrite à 70 ans.

Mère morte de diabète à 64 ans.

Deux frères morts en bas âge, l'un de croup, l'autre de méningite.

Une sœur morte de diabète à 29 ans.

Antécédents personnels :

On note une rougeole à 8 ans, une coqueluche à 10 ans.

Grossesse normale, déjà signalée, en 1918. La malade a eu une fille bien portante. Il n'y a jamais eu de fausse couche.

Durant son enfance, la malade présentait des hémorragies nasales fréquentes. Dès l'âge de 9 ans 1/2, elle aurait eu des métrorragies très abondantes.

Examen :

A son entrée à l'hôpital, le 4 février 1937, la malade présente une asthénie générale très accentuée.

On est frappé d'emblée par la bouffissure du visage et la teinte cireuse des téguments. L'exophtalmie persiste. La queue du sourcil est peu fournie. Les cheveux sont secs, cassants, rudes, sans alopécie. Les joues sont flasques et tremblotantes, les lèvres épaisses, éversées. On note le mauvais état de la denture, la macroglossie, la parole lente et embarrassée. La physionomie est peu expressive.

Les mains sont épaissies, maladroites, les ongles striés et cassants. Les poils axillaires et pubiens sont clairsemés. La peau est dans son ensemble épaissie, infiltrée, écailleuse.

L'abdomen est ballonné, avec un ombilic complètement déplissé. Le météorisme masque la matité hépatique dans toute son étendue. Les flancs sont étalés, mats. La rate n'est pas percutable. Périmètre abdominal : 84 centimètres.

Le cœur semble être de dimensions normales. Le premier bruit est roulé, mal frappé, sourd; le deuxième bruit est normal. Le pouls est à 74, régulier, petit. T. A. (Pachon) : Mx, 13; Mn, 7; Io, 2.

L'examen de l'appareil pulmonaire révèle de la submatité aux deux sommets et à la base droite, une matité complète à la base gauche, où la ponction exploratrice ramène un peu de liquide citrin. Le nombre des respirations est de 10 par minute.

On ne note rien au point de vue des autres organes à sécrétion interne, de l'appareil ganglionnaire, du système nerveux. Le volume du corps thyroïde ne semble pas modifié.

Le toucher vaginal ne révèle aucune lésion locale susceptible d'expliquer les pertes de sang de la malade.

Dernière constatation importante : la température est abaissée à 35 degrés.

Examens de laboratoire :

1° Le 15 février 1937 :

Temps de saignement, trois minutes;

Temps de coagulation, quinze minutes;

Urée, 0 g. 50; B.-W. négatif.

Examen hématologique :

Numération globulaire :

Hémoglobine au fer, 20 p. 100;
Hématies, 1.800.000;
Leucocytes, 6.200;
Valeur globulaire, 0,55.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires, 63 p. 100;
Eosinophiles, 1;
Monocytes, 6;
Lymphocytes, 30.

Nombreux macrocytes, anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, réticulocytes, 1 p. 100.

Le faible taux des réticulocytes et l'absence d'hématies nucléées correspondent à une anémie hypoplastique.

En résumé, anémie hypochrome sévère, hypoplastique.

2° Un deuxième examen, pratiqué le 18 février 1937, donne les résultats suivants :

Globules rouges, 1.660.000 :

Grande anisocytose avec tendance à la microcytose;
Poïkilocytose;
Quelques hématies polychromatophiles;
Rares hématies à granulations basophiles.
Globules blancs, 7.000 :
Lymphocytes, 13;
Monocytes, 10;
Poly neutro, 69;
Polyéosino, 4;
Polybaso, 3;
Normoblastes, 1.

Evolution et traitement :

1° On prescrit tout d'abord un traitement à l'électromartiol et au cacodylate (0 g. 30, tous les deux jours). On ajoute, au bout de quelques jours, de l'extrait hépatique.

L'état de la malade n'est pas amélioré.

2° Sur ces entrefaites, un métabolisme basal, pratiqué le 17 février 1937, donne un pourcentage de — 32 p. 100.

On fait une transfusion de sang de 250 grammes et on ajoute de la thyroxine (douze injections de 1 cm³ à 1 p. 1.000).

3° Le 15 mars 1937, on commence un traitement par l'extrait thyroïdien total à raison de 10 milligrammes par jour (cure de quinze jours).

Les autres traitements n'ayant donné aucune amélioration, on les interrompt définitivement.

Puis, le 6 avril, on augmente jusqu'à 20 milligrammes par jour, traitement qui sera continué avec des alternatives d'arrêt et de reprise jusqu'au mois d'août.

L'amélioration obtenue est nette; le 28 juin 1937:

Hémoglobine, 85 p. 100;
Globules rouges, 4.700.000;
Valeur globulaire, 0,90;
Globules blancs, 8.000 :
Poly, 68;
Lymphocytes, 23;
Eosino, 2;
Monocytes, 7.

Le métabolisme basal passe à — 11 p. 100 (examen pratiqué fin juillet).

Un nouvel examen clinique, le 1er août 1937, montre un changement complet dans l'état de la malade. Celle-ci peut se lever tous les jours et faire quelques pas dans la salle. L'obnubilation psychique et la difficulté de parole ont disparu. La malade s'exprime bien et répond convenablement aux questions. La macroglossie a régressé, les cheveux sont moins secs et moins cassants, la peau n'est plus épaissie ni infiltrée. La frilosité a considérablement diminué. Le ballonnement de l'abdomen est moins marqué (périmètre : 80 cm. au lieu de 84). L'appétit est meilleur, les digestions sont normales.

Cependant, les métrorragies persistent, bien que diminuées et

plus espacées. Au toucher vaginal, le col semble induré et suspect. La malade est transéatée en chirurgie.

4° *Hystérectomie* (le 17 septembre 1937) : L'opération est très bien supportée. L'examen anatomo-pathologique du col utérin ne révèle pas de lésions bien caractéristiques : « Tissu fibro-conjonctif dense, au-dessus duquel l'épithélium est hyperplasique et suspect en un point. Glandes en état d'adénomatose kystique. »

Le chiffre des globules est abaissé après l'opération.

Le 13 octobre 1937 :

Hémoglobine, 75 p. 100;
Globules rouges, 3.280.000;
Leucocytes, 14.800;
Anisocytose et poïkilocytose.

Il faut noter que, depuis l'opération, le traitement thyroïdien a été interrompu, et, bien que la malade ne saigne plus et qu'on lui donne des extraits hépatiques, le nombre des globules n'augmente pas, L'hémoglobine reste relativement élevée.

Le 15 novembre 1937 :

Hémoglobine, 80 p. 100;
Leucocytes, 5.200 :
Poly, 64 p. 100;
Eosino, 2;
Monocytes, 8;
Lymphocytes, 26.

Commentaires : Nous avons ici un cas d'anémie du myxœdème très sévère, avec hémoglobine à 20 p. 100, globules rouges à 1.800.000, hypochromie très nette (valeur globulaire, 0,55) et métabolisme basal très abaissé (— 32). L'hypochromie est plus marquée que dans les anémies habituelles de l'hypothyroïdisme.

Cette observation est intéressante à plus d'un titre :

1° Tout d'abord, on est frappé par la succession des phénomènes d'hyper et d'hypothyroïdie. L'occurrence possible d'un véritable myxœdème après une maladie de Basedow reconnue et traitée a d'ailleurs déjà été signalée. Buchholtz [6]

a cité un cas d'anémie hypochrome, avec une valeur globulaire de 0,5 et un métabolisme basal de — 25 p. 100, développée chez une femme de 53 ans traitée sept ans auparavant, pour maladie de Basedow, par radiothérapie.

2° En ce qui concerne plus particulièrement l'anémie, on peut se demander si celle-ci ne serait pas due aux abondantes métrorragies que présentait la malade, comparable en ceci à la malade de l'observation IV et à celle de Lisser et Anderson, citée plus loin.

En réalité, les métrorragies ne semblent pas avoir joué un grand rôle dans l'évolution de l'anémie : en effet, l'hystérectomie a été suivie d'un fléchissement net et persistant, en l'absence du traitement thyroïdien, du nombre des globules rouges et du taux d'hémoglobine; un mois après l'opération, l'hémoglobine était à 75 p. 100, les globules rouges à 3.280.000, alors qu'avant l'opération on avait 4.700.000 globules rouges et 85 p. 100 d'hémoglobine.

3° Seul, l'extrait thyroïdien total, à la dose de 10 milligrammes, puis de 20 milligrammes par jour, avec des alternatives d'arrêt et de reprise pendant quatre mois, a amené une rétrocession de l'anémie :

Hémoglobine, 85 p. 100;
Globules rouges, 4.700.000.

La médication martiale (électromartiol et cacodylate), l'extrait hépatique, la thyroxine même n'ont rien donné. Dans l'observation de Buchholtz, l'emploi combiné de la thyroïdine et du fer fut nécessaire.

On peut aussi rapprocher cette observation de celle de Merklen, Gonnelle et Israël (obs. V), dans laquelle l'anémie ne semblait que pour faible part due au melæna, de même qu'elle n'était pas due, ici, aux métrorragies. Il ne faut pas se hâter d'attribuer à des hémorragies, même assez marquées, l'origine d'une anémie, si facile que paraisse cette interprétation, mais savoir rechercher la cause profonde de tout le syndrome.

Contrairement à la malade de Merklen, le dernier cas que nous citons ne semble pas comporter de carence en fer, et l'influence du dysfonctionnement thyroïdien sur l'anémie semble bien prépondérante.

II. — *Anémie hypochrome ou chloro-anémie achylique (chlorose tardive de Hayem).*

On a pu isoler dans le groupe complexe des anémies hémoglobiniques ou hypochromes des syndromes particuliers, survenant principalement chez la femme entre 28 et 35 ans, ou vers la ménopause, avec des caractères hématologiques comparables à ceux de la chlorose classique, mais présentant, de plus, quelques signes bien spéciaux : glossite rappelant le type de Hunter, gastrite et dyspepsie avec anachlorhydrie, et même achylie complète. Les globules rouges sont habituellement compris entre 3 millions et 3 millions 1/2, le taux d'hémoglobine souvent entre 40 p. 100 ou 30 p. 100; la valeur globulaire peut être très abaissée (entre 0,75 et 0,25). C'est le groupe actuel des « anémies hypochromes essentielles de l'adulte », qui correspond à peu près à l'ancienne « chlorose tardive » de Hayem.

On a parlé souvent de l'absence d'acide chlorhydrique libre dans le liquide gastrique des myxœdémateux. Contre ce fait, Green et Kunde ont rapporté que la concentration en acide chlorhydrique, dans les conditions ordinaires ou après histamine, était normale chez des lapins éthyroïdés et très anémiés trois mois après leur naissance (1930). Mais, récemment, Lerman et Means ont signalé que 9 sur 17 myxœdémateux étudiés par eux, présentaient une achlorhydrie gastrique complète; il y aurait même, suivant ces auteurs, un rapport direct entre la présence de l'anachlorhydrie et le degré de l'anémie. Toujours selon Lerman et Means, l'anacidité gastrique serait présente chez 53 p. 100 des myxœdémateux, et l'anémie serait plus courante chez ceux atteints

d'hypo ou d'anacidité que chez ceux qui présentent de l'acide chlorhydrique libre dans leur suc gastrique. Malheureusement, ces auteurs ne publient pas d'observations de malades détaillées.

L'existence d'une anémie hypochrome du type Hayem avec anachlorhydrie, dans certains cas de myxœdème, ne serait donc pas surprenante. Cependant nous n'avons pas retrouvé d'exemple de ce genre dans la littérature. Il semble qu'on n'ait pas poussé assez loin l'investigation clinique et les examens de laboratoire dans nombre de cas d'anémies franchement hypochromes, d'évolution lente et d'allure sévère, survenant chez des sujets qui présentaient par ailleurs des signes indiscutables de myxœdème, vérifiés par un fort abaissement du métabolisme basal. On doit regretter ainsi que des analyses de liquide gastrique n'aient pas été effectuées chez certains malades, dont nous avons déjà cité les observations. La malade de l'observation VII entrait peut-être tout à fait dans le cadre de l'anémie hypochrome achylique : anémie sévère, apparue à l'âge adulte, accentuée vers la ménopause, avec une forte réduction des globules rouges et surtout de l'hémoglobine (valeur globulaire, 0,55), et, enfin, des troubles digestifs (entérite).

L'absence de documents nous interdit de préciser davantage cette question des rapports possibles des anémies hypochromes du type Hayem avec le myxœdème. Signalons cependant que Lerman et Means citent une anémie hypochrome avec 3.500.000 globules rouges, 60 p. 100 d'hémoglobine, valeur globulaire 0,85, et anachlorhydrie, améliorée par l'extrait thyroïdien.

Il est souhaitable que des examens de liquide gastrique soient désormais pratiqués systématiquement chez les myxœdémateux présentant une chute de l'hémoglobine et des globules rouges. On pourrait ainsi fixer des relations entre les états hypothyroïdiens et les chloro-anémies graves avec achylie.

III. — *Anémies hyperchromes et myxœdème.*

Certains résultats de l'étude du sang des myxœdémateux et certaines constatations physiologiques donnent lieu de croire que l'hypothyroïdisme chez l'homme peut s'accompagner d'une anémie hyperchrome mégalocytaire.

L'augmentation de la valeur globulaire a été rapportée par plusieurs auteurs, à la suite de la thyroïdectomie chez l'homme et chez l'animal. Stern et Altschule [47], comme nous l'avons déjà indiqué, ont étudié 49 malades thyroïdectomisés pour diverses raisons thérapeutiques : l'anémie consécutive, quoique de type modéré, tendait manifestement dans de nombreux cas vers le type hyperchromique et macrocytique. Kund, Green et Burns [30], Sharpe et Bisgard [48], ont fait des constatations analogues chez les lapins myxœdémateux. Pour Kunde, Green et Burns, contrairement à l'opinion classique, une valeur globulaire supérieure à 1 est caractéristique de l'état sanguin des animaux éthyroïdés; d'autre part, le diamètre des globules rouges est souvent augmenté. Capps a obtenu des résultats du même ordre.

Ces faits expérimentaux permettent de comprendre les coexistences de myxœdème et d'anémies graves de type pernicieux, qui ont été signalées à différentes reprises chez l'homme. En 1894, Kraepelin [29] trouve, à côté de microcytes et de poïkilocytes, des mégalocytes (34 p. 100 et 62 p. 100). Quatre ans plus tard, Korczynski étudie un cas de myxœdème chez une femme de 41 ans. Il trouve des mégalocytes, anomalie qui disparaît après amélioration par le traitement thyroïdien. On a remarqué également que l'anachlorhydrie n'est pas rare dans le myxœdème (Lerman et Means). Depuis 1926 surtout, quelques cas d'anémies perniciosiformes chez les myxœdémateux ont été publiés. Mackenzie a établi, l'un des premiers, que la chloro-anémie avec un taux de globules rouges relativement élevé, et une hémoglobine abaissée, n'est pas la seule forme sous laquelle puisse

se manifester l'anémie hypothyroïdienne. Nous n'avons cependant trouvé aucune observation d'anémie de Biermer vraie avec mégaloblastes ou quelque forme nucléée que ce soit. Les anémies étiquetées « pernicieuses » par différents auteurs ne semblent pas être plastiques, mais hypoplastiques, ce qui s'explique d'ailleurs quand on sait que le déficit thyroïdien détermine un ralentissement fonctionnel de la moelle osseuse.

Il faut aussi souligner que les cas d'association d'anémie de type pernicieux et de myxœdème ne sont pas fréquents : Giffin et Bowler [14], sur une série de 628 malades, atteints d'anémie grave perniciosiforme, en trouvèrent seulement 2 chez lesquels on dépista des stigmates d'hypothyroïdisme, avec des métabolismes de base de — 17 p. 100 et de — 20 p. 100.

Il est certain que la ressemblance clinique entre la maladie de Biermer vraie et le syndrome hypothyroïdien peut être étroite, et l'erreur de diagnostic est parfois commise. Means [39] et Mackenzie [35] ont signalé des faits de ce genre. Minot insiste sur le fait que l'aspect sanguin suffit, en général, à trancher le diagnostic. Dans son observation déjà citée d'anémie du myxœdème (obs. VI), l'examen hématologique montrait, en effet, une valeur globulaire voisine de 1, avec anisocytose et poïkilocytose légères et des globules rouges légèrement augmentés, mais sans mégalocytes vrais ni mégaloblastes.

Toutefois l'aspect sanguin s'est révélé identique à celui d'une anémie primitive grave chez quelques sujets hypothyroïdiens. Boothby en rapporte un cas (1921). Deux malades de Lisser [34] présentaient un myxœdème évident avec réduction marquée du métabolisme basal et anémie de type primitif. Kerpolla [26] a également étudié la combinaison de l'anémie à type pernicieux et du myxœdème (1923). Pour Lerman, Means, Castle, Lisser et Anderson, un des deux syndromes prédomine ordinairement. Il est rare de rencontrer un malade présentant à la fois un myxœdème prononcé et une anémie perniciosiforme sévère.

Y a-t-il interdépendance, ou s'agit-il seulement d'une simple coïncidence des deux affections ? Rappelons ici les trois interprétations proposées par Riccitelli [44] (1932); pour les associations de syndromes sanguins et polyglandulaires :

1° déficience endocrinienne constitutionnelle rendue manifeste à l'occasion du syndrome hémopathologique;

2° action simultanée de l'agent pathogène, sur le système hématopoïétique et hormonal.

3° action du système endocrinien sur le système hémopoïétique.

Means, Lerman et Castle [39] n'ont pu affirmer aucune relation évidente entre le myxœdème et l'anémie de type pernicieux dans les cinq cas qu'ils ont observés. Dans trois cas, l'anémie s'était apparemment développée la première; dans un seul le myxœdème était primitif; dans le dernier cas, il était impossible de déterminer l'affection primitive. Rien ne permettait d'avancer qu'une des affections avait nettement prédisposé à l'autre. Chez le même malade, chaque syndrome répondait à sa thérapeutique propre : foie ou extraits hépatiques pour l'anémie, extraits thyroïdiens pour le myxœdème.

Cependant, nous semble-t-il, on ne doit pas méconnaître le fait du développement d'une anémie à tendance hyperchrome et mégalocytaire après thyroïdectomie chez l'homme et chez l'animal. C'est ce qui permet d'envisager dans quelques cas l'apparition d'une anémie perniciosiforme sous l'influence de l'hypofonctionnement thyroïdien caractéristique du myxœdème. On reconnaît actuellement que le facteur antianémique de Castle, emmagasiné dans le foie, permet la maturation des éléments jeunes de la moelle. De même, pour Janet M. Vaughan, l'hormone thyroïdienne est un des facteurs nécessaires de l'hématopoïèse normale, comme le prouvent le fléchissement des globules rouges, des globules blancs et des globulins après la thyroïdectomie, et surtout

l'augmentation des hématies sous l'influence des injections ou des ingestions thyroïdiennes. Facteur thyroïdien de stimulation médullaire et facteur antianémique du foie pour la maturation des éléments médullaires agiraient donc de concert dans l'érythropoïèse habituelle. Le premier facteur jouerait plus particulièrement pour les anémies hypoplastiques, le deuxième pour les anémies pernicieuses plastiques (maladie de Biermer vraie). Il se peut que la maladie de Biermer entraîne à la longue un épuisement du corps thyroïde, cet hypothyroïdisme secondaire tendant ensuite à donner à l'anémie une forme hypoplastique : à ce moment, il n'y aurait plus issue de cellules médullaires jeunes.

En définitive, il paraît logique d'admettre que la déficience d'hormone thyroïdienne peut entraîner un état d'anémie globulaire grave. Il est également possible que dans quelques cas l'anémie perniciosiforme primitive puisse entraîner l'apparition consécutive du syndrome myxœdémateux, soit en rendant manifeste une déficience endocrinienne constitutionnelle, comme le suggère Riccitelli [44], soit en provoquant à la longue un état d'épuisement de la glande thyroïde en lutte contre les manifestations hémopathologiques.

Le rôle de la déficience thyroïdienne est toutefois loin d'avoir l'importance et la fréquence de la carence du principe antianémique du foie dans les anémies graves. Le traitement mixte, par extraits thyroïdiens et extraits hépatiques, semble indiqué dans la majorité des cas. Il n'en est pas toujours ainsi cependant, comme nous le verrons dans quelques observations citées plus loin (obs. XII et XIII).

Nous envisagerons surtout ici les cas où le rôle primitif du myxœdème semble devoir être retenu.

Nous citerons tout d'abord deux observations de Mackenzie, exemples de confusion de diagnostic entre anémie pernicieuse et myxœdème, le diagnostic étant finalement tranché par l'aspect hématologique tout différent de celui de celui de l'anémie pernicieuse.

Nous citerons ensuite des cas d'anémie hyperchrome grave

coexistant avec un myxœdème avéré (Means, Lerman et Castle; Lisser et Anderson; Bureau et Riallard; Boros et Czoniczer; Holböll).

Observation VIII (Résumée).

(Empruntée à Mackenzie [35].)

M... (H.), femme âgée de 25 ans, célibataire, étudiante à l'Université de Columbia, avait été traitée depuis huit ans pour anémie. Elle est admise le 9 novembre 1923.

L'hémoglobine, dit-elle, était d'habitude entre 50 et 60 p. 100; une fois, elle avait été de 38 p. 100. Les symptômes étaient : la faiblesse, les palpitations et la dyspnée d'effort, la frilosité et la pâleur. Son poids était stationnaire depuis plusieurs années. Règles normales, pas de constipation.

A l'examen, sujet d'esprit vif, pâle, avec, pour signes physiques : des yeux proéminents, mais pas d'exophtalmie vraie; oreilles, dents et pharynx normaux; pas de tremblement; un peu d'augmentation du corps thyroïde; cheveux normaux; ni infiltration, ni sécheresse de la peau; pas de bouffissure de la face.

De plus, l'analyse du liquide gastrique ne montrait pas d'acide chlorhydrique libre.

Formule sanguine :

Globules rouges, 3.350.000;
Hémoglobine, 68 p. 100;
Valeur globulaire, 1,01;
Globules blancs, 6.500 :

Poly, 68;
Eosinophilie, 1;
Lymphocytes, 29;
Monocytes, 2.

Légère poïkilocytose et anisocytose, mais pas de globules rouges nucléés.

La formule sanguine permettait d'écarter le diagnostic d'anémie pernicieuse.

D'autre part, la découverte d'un taux du métabolisme basal de — 18 p. 100 confirma le diagnostic d'hypothyroïdisme.

Observation IX (Résumée).

(Empruntée à Mackenzie.)

Mrs J... (O.), âgée de 58 ans, avait depuis sept ans une asthénie croissante, avec perte d'appétit, faiblesse de la vue, grande frilosité, augmentation du poids et torpeur marquée.

L'*examen* révéla de l'obésité, une pâleur jaune citron, de la bouffissure de la face, des mouvements lents et maladroits. La peau était sèche, les mains froides. Pas de poils axillaires. Thyroïde non augmentée. Légère enflure des chevilles.

Formule sanguine :

Globules rouges, 3.370.000;
Hémoglobine, 77 p. 100;
Valeur globulaire, 1,02;
Globules blancs, 5.800 :
Polynucléaires, 48;
Eosinophiles, 9;
Lymphocytes, 38;
Monocytes, 5.

Pas de poïkilocytose, d'anisocytose, de globules rouges nucléés.
Métabolisme basal : — 37 p. 100.

Cette malade avait évidemment des signes très nets de myxœdème, beaucoup plus que la précédente, mais l'anémie était aussi assez marquée.

Commentaires : L'intérêt de ces deux observations, empruntées à Mackenzie, réside dans le fait qu'on avait porté un diagnostic d'anémie pernicieuse avant l'entrée des malades à l'hôpital. En réalité, l'aspect du sang n'était pas celui de l'anémie pernicieuse, et le rôle de l'hypothyroïdisme fut justement envisagé.

Dans le premier cas, l'asthénie, la pâleur, la dyspnée et les palpitations, et surtout l'achlorhydrie, inclinaient vers le diagnostic d'anémie pernicieuse. Mais l'examen du sang, pratiqué à l'hôpital, révéla une diminution des globules rouges à 3.350.000 seulement, avec 68 p. 100 d'hémoglobine et une valeur globulaire voisine de 1. De plus, les globules blancs n'étaient pas très réduits en nombre (6.500); la poïkilocytose et l'anisocytose étaient légères; il n'y avait ni mégalocytes, ni hématies nucléées. La formule sanguine était donc très différente de celle de l'anémie pernicieuse. Le métabolisme basal à — 18 p. 100 permettait de suspecter l'intervention d'un facteur hypothyroïdien, ce qui fut vérifié par l'excellent effet du traitement thyroïdien. La réponse globulaire fut assez nette : seize jours après le début du traitement, les globules rouges étaient passés de 3.350.000 à 4.400.000. La régénération hémoglobinique fut beaucoup plus lente. Finalement, au bout de trois mois, les globules rouges étaient à 5.200.000, l'hémoglobine à 85 p. 100.

Dans le deuxième cas, on commit la même erreur de diagnostic au début, l'asthénie croissante, l'anorexie, la pâleur, ayant également fait penser à une anémie pernicieuse.

La formule sanguine et le métabolisme basal à — 37 p. 100 permirent d'écarter l'hypothèse d'une anémie pernicieuse et de confirmer l'hypothyroïdisme. Ici encore, le traitement thyroïdien fut efficace.

La recherche des signes discrets d'insuffisance thyroïdienne semble donc présenter un intérêt réel dans divers syndromes anémiques où l'on porte trop volontiers un diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique. On doit attacher une certaine importance à des signes de myxœdème fruste, tels que la frilosité anormale ou l'augmentation de poids, signalées dans les observations de Mackenzie. La constatation de ces signes, associée à la diminution du métabolisme basal, permettra d'éliminer le diagnostic d'anémie primitive et de prescrire le seul traitement vraiment efficace : l'extrait thy-

roïdien, qui fut employé avec succès, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, dans les deux cas de Mackenzie.

Il est encore plus difficile de dépister le rôle d'un hypothyroïdisme plus ou moins caractérisé dans les anémies qui s'accompagnent d'une achlorhydrie et d'un tableau sanguin d'anémie grave à type pernicieux. Ce sont le plus souvent des anémies à tendance hypoplastique. Nous transcrivons ici quelques observations de cet ordre.

Observation X (Résumée).

(Empruntée à Means, Lerman et Castle [39].)

Miss G..., institutrice américaine de 73 ans, entre à l'hôpital le 23 novembre 1929. Sa maladie a commencé très insidieusement dix ans auparavant, avec faiblesse et fatigabilité accrues comme principaux symptômes. A cette époque, elle vivait en Californie du Sud. Puis se développèrent, graduellement aussi, de l'engourdissement et des fourmillements dans les doigts et dans les orteils, avec de la maladresse. Sa peau devint extrêmement sèche, son élocution lente, et sa voix rude, rauque. En automne 1929, la malade se rendit en Angleterre et souffrit particulièrement du froid. Cinq mois avant d'entrer à l'hôpital, elle remarqua que sa peau devenait jaunâtre; trois mois plus tard, une glossite persista pendant deux semaines.

En avril 1929, la malade avait consulté le Docteur W. Sansum, de Santa-Barbara, qui avait découvert une anémie à 3.000.000 de globules rouges et 70 p. 100 d'hémoglobine, de l'achlorhydrie et un métabolisme basal de — 27,8 p. 100. Ce médecin pensa que l'extrait de foie et l'extrait thyroïdien se trouvaient indiqués, mais la malade ne suivit pas le traitement.

On pouvait noter, d'autre part, une certaine constipation et de la tendance à la somnolence. La ménopause était survenue à 45 ans. Rien à signaler par ailleurs.

A l'examen : Face bouffie, peau jaune, pâle, sèche et rugueuse, élocution lente et pâteuse, voix monotone, rauque. Le psychisme ne semble pas ralenti.

Paupières infiltrées, langue large et épaisse, avec atrophie latérale de la muqueuse.

Le cœur ne semble pas augmenté. Le premier bruit est sourd à la pointe.

Légère diminution de la sensibilité objective aux extrémités.

Rien à signaler par ailleurs.

Examens de laboratoire :

Albuminurie modérée.

Anémie marquée de type primitif, avec une valeur globulaire élevée, des variations considérables en forme et en taille des globules rouges, avec présence à la fois de microcytes et de macrocytes, et une réduction du nombre des plaquettes.

L'analyse gastrique révéla une absence complète d'acide chlorhydrique libre et une forte diminution d'acide combiné.

Métabolisme basal : — 26 p. 100.

Le traitement mixte par les extraits thyroïdiens et hépatiques amena la rétrocession du myxœdème d'une part, de l'anémie d'autre part.

Commentaires : La coexistence de myxœdème et d'anémie grave de type primitif est indiscutable dans ce cas : les signes cliniques des deux affections sont nets; de plus, le métabolisme est franchement abaissé (— 27,8), et l'aspect sanguin est caractéristique.

Il est impossible de déterminer quel est le syndrome, myxœdème ou anémie, qui a précédé l'autre. Les rapports des deux affections sont difficiles à définir, et on ne peut affirmer, en particulier, que l'état d'anémie globulaire soit dû à une déficience thyroïdienne primitive.

Observation XI (Résumée).

(Empruntée à Means, Lerman et Castle [39].)

M. H..., âgé de 53 ans, célibataire, entre à l'hôpital le 22 novembre 1927.

Sept ans auparavant, une bouffissure progressive de la face, de l'abdomen, du scrotum et des extrémités avait commencé à se développer. Les mains et les pieds devinrent très froids. Dyspnée d'effort. Le malade n'a noté aucun changement de ses cheveux. Il n'y a pas eu non plus de modifications linguales. Son médecin fit un diagnostic de myxœdème, et le mit au traitement thyroïdien. Il y eut une amélioration marquée durant quelques semaines, avec disparition de la plupart des symptômes, sauf un peu de bouffissure générale et un certain degré d'asthénie. Le malade continua à prendre de la thyroïde jusqu'à son entrée.

Deux ans auparavant, sa sœur avait remarqué la pâleur, et, de temps en temps, l'augmentation de l'œdème des pieds, qui s'accrut encore considérablement, ainsi que la pâleur, un an plus tard. Au bout de six mois, l'engourdissement des doigts apparut, ce qui le gêna fort pour continuer son travail de canneur de chaises. En même temps, la dyspnée augmenta, et, deux semaines avant son admission, le malade se tenait difficilement debout.

Il n'y a pas eu de troubles gastriques. On note un peu de glossite de temps en temps. Rien à signaler par ailleurs.

A l'examen :

Le malade est très pâle. Son aspect ne suggère pas le myxœdème. Le cou et la figure, surtout autour des yeux, sont pigmentés. Les pupilles sont légèrement irrégulières et réagissent lentement à la lumière. Les sclérotiques sont jaunes. Le cœur est un peu augmenté de volume, régulier et rapide, avec un souffle systolique qu'on entend au niveau de toute la zone précordiale. Le foie déborde de 4 centimètres le rebord costal. La rate n'est pas percutable. On ne note pas d'ataxie.

Examens de laboratoire :

1° Aspect sanguin d'anémie à type pernicieux :

630.000 globules rouges;

30 p. 100 d'hémoglobine;

Valeur globulaire, 2,3.

Anisocytose marquée, nombreux macrocytes, polychromatophilie :

Globules blancs : 3.300;

Plaquettes très diminuées.

2° Examen du liquide gastrique : il n'y a pas d'acide chlorhydrique libre.

On fait le diagnostic d'anémie pernicieuse (l'absence de formes nucléées indique qu'il s'agissait sans doute d'une forme de transition hypoplastique). Le malade est mis au traitement mixte par les extraits hépatiques et thyroïdiens. Cependant, au début, on ne fait pas de traitement thyroïdien, les signes de myxœdème n'étant pas nets, ce qui entraîne en six semaines une diminution du métabolisme basal de — 42 p. 100. On décide alors de reprendre une thérapeutique mixte, qui dissipe à la fois l'anémie et le myxœdème.

Commentaires : Ici, le myxœdème est apparu avant l'anémie hyperchrome macrocytaire, comme le signalent Means, Lerman et Castle.

Le diagnostic de myxœdème avait été porté avant l'entrée du malade à l'hôpital, et un traitement thyroïdien correct avait été institué. De sorte que, lors de l'admission du malade, le myxœdème ne fut pas reconnu. On fit seulement le diagnostic d'anémie de type pernicieux et l'on se borna à un traitement par les extraits hépatiques, qui amenèrent bien une poussée réticulocytaire typique et une amélioration rapide de l'état sanguin. Cependant, l'état général n'étant pas rétabli, on attacha plus d'importance à la notion de myxœdème ancien signalée par le malade. La chute du métabolisme à — 42 p. 100 incita à administrer à la fois des extraits

hépatiques et des extraits thyroïdiens. Ce traitement mixte permit une rétrocession complète de tous les symptômes, en particulier des paresthésies, qui n'avaient pas cédé à l'emploi de l'extrait hépatique seul.

Ces deux observations de Means, Lerman et Castle confirment l'opinion généralement admise qu'en cas de coexistence d'anémie à type pernicieux et de myxœdème, chaque syndrome répond à sa thérapeutique particulière. Il semble bien qu'il s'agisse ici d'une simple coexistence de ces deux affections, car dans le cas du deuxième malade on avait prescrit depuis longtemps déjà un traitement thyroïdien à doses suffisantes pour faire disparaître le myxœdème. Cependant, une anémie grave se développa quelques années plus tard. On ne peut donc dire ici que l'hypofonctionnement thyroïdien, bien compensé par le traitement, ait pu provoquer l'apparition de cette anémie perniciosiforme.

Il est important de connaître ces associations, qui prouvent que certains malades paraissant atteints d'anémie primitive exigent en réalité un traitement combiné avec extraits de foie et extraits thyroïdiens. Les ressemblances entre les deux affections peuvent être étroites, mais leur interdépendance n'est pas nette. Means et Lerman estiment qu'il s'agit le plus souvent de simples coïncidences. Pourtant, l'adjonction d'extraits thyroïdiens aux extraits hépatiques semble parfois nécessaire pour le rétablissement complet de l'état général et même pour amener la disparition de symptômes proprement anémiques, tels que les paresthésies (obs. XI).

Observation XII.

(Empruntée à Lisser et Anderson [34].)

La malade entre le 29 novembre 1924 à la clinique d'endocrinologie. Elle était d'abord allée à la clinique de médecine générale, six mois auparavant, se plaignant d'une douleur gastrique qui survenait quelquefois avant et quelquefois après le repas, mais qui

était temporairement calmée par les aliments. Une analyse gastrique pratiquée à cette époque révéla une achlorhydrie totale.

La malade fut ensuite opérée d'un kyste de l'ovaire droit. Finalement, elle fut adressée à la clinique d'endocrinologie parce qu'elle présentait de la raucité de la voix et des ménorragies. On avait déjà soupçonné à cette époque l'hypothyroïdisme.

L'interrogatoire révéla que la malade avait toujours froid, ne transpirait jamais, était habituellement somnolente, que ses cheveux avaient tendance à tomber et que tous ces symptômes s'étaient graduellement développés à la suite d'une typhoïde vingt-deux ans auparavant.

On notait relativement peu de chose à l'examen physique : voix sourde et rauque, peau quelque peu rude, infiltrée, teint pâle, traits légèrement empâtés.

L'hypothyroïdisme était probable, mais les examens de laboratoire donnèrent des chiffres disproportionnés avec les signes cliniques :

Métabolisme basal, — 33 p. 100;
Hémoglobine, 67 p. 100;
Globules rouges, 2.736.000;
Valeur globulaire, 1,22.

Il semblait dès lors raisonnable de porter le diagnostic de myxœdème associé avec une anémie de type primitif. Le traitement thyroïdien, prescrit seul, amena une remarquable amélioration de l'état général et de l'anémie.

Commentaires : Cette observation est très intéressante à plusieurs points de vue.

Tout d'abord, on remarque qu'il s'agissait d'un hypothyroïdisme cliniquement fruste (noter cependant l'importance de la frilosité, qu'on retrouve dans beaucoup de cas). Par contre, le métabolisme basal était très abaissé (— 33 p. 100), l'anémie sévère (2.736.000 globules rouges, 67 p. 100 d'hémoglobine). Il faut encore retenir l'existence de ménorragies et surtout l'heureuse influence du traitement thyroï-

dien seul, qui a fait passer en six mois les globules rouges de 2.736.000 à 4.080.000 et l'hémoglobine de 67 p. 100 à 75 p. 100, le métabolisme progressant de son côté de — 33 p. 100 à — 6,52 p. 100.

Cet effet du traitement thyroïdien, à l'exclusion de toute autre thérapeutique (en particulier hépatique), semble prouver que certaines anémies hyperchromes de type primitif sont en réalité dues à un hypofonctionnement thyroïdien, ce qui s'oppose à l'opinion de Means, Lerman et Castle. Nous verrons plus loin un deuxième cas aussi probant (obs. XIII).

Lisser et Anderson se sont basés sur le cas de leur malade précédente pour soumettre également à l'extrait thyroïdien plutôt qu'à l'extrait de foie une autre de leur malades atteinte d'anémie hyperchrome sévère (globules rouges, 1.100.000; hémoglobine, 37 p. 100; valeur globulaire, 1,68; métabolisme basal, — 20 p. 100). Mais, contrairement au cas précédent, ils n'obtinrent aucune amélioration de l'état sanguin. L'adjonction du traitement hépatique fut nécessaire. Dans ce deuxième exemple, comme dans ceux de Means, Lerman et Castle, cités plus haut, il s'agissait sans doute simplement d'une association accidentelle de myxœdème et d'anémie de type pernicieux.

Il se pourrait cependant que l'hypofonctionnement thyroïdien soit bien à l'origine de quelques anémies graves rebelles au traitement thyroïdien. On pourrait admettre que le myxœdème a créé des modifications profondes des organes hémopoïétiques et des perturbations organiques générales que le rétablissement de l'hormone thyroïdienne est ensuite impuissant à faire régresser.

En définitive, l'observation de Lisser et Anderson que nous citons constitue un bel exemple de myxœdème provoquant vraisemblablement l'anémie de type primitif, avec ménorragies associées, comme dans les observations IV et VII, où il s'agissait d'anémies hypochromes. Les ménorragies sont très caractéristiques de la diminution d'activité du corps thyroïde dans la vie adulte. L'aménorrhée survient beaucoup

plus rarement. Gardner Hill et Smith rapportent que le myxœdème survenant avant la ménopause naturelle présente des tendances aux ménorragies dans 78 p. 100 des cas. Citons Falta : « Dans les cas sévères de myxœdème des femmes se développent des irrégularités menstruelles, soit que les règles cessent, soit qu'au contraire il survienne des ménorragies. » Berkeley remarque que « certains cas de ménorragies semblent bien influencés par l'extrait thyroïdien ». Isbister confirme les conclusions de Sehrt : « Sur 85 malades avec ménorragies fonctionnelles sans aucune lésion pelvienne, 69 p. 100 souffrent d'hypothyroïdisme. » Enfin Mac Carrison signale que « quand le déficit thyroïdien se développe tard dans la vie, les ménorragies sont la règle ». Hertoghe considère que l'infiltration de la muqueuse utérine et de la musculature sont responsables, avec la diminution de coagulabilité du sang, du flux menstruel profus qui est si fréquent dans le myxœdème de la femme adulte. On notera tout particulièrement la présence d'abondantes ménorragies dans l'observation IV (service du professeur Dupérié) et leur disparition sous l'influence d'un traitement uniquement thyroïdien, en même temps que disparaissaient l'augmentation de volume de l'utérus et tous les signes de myxœdème.

Observation XIII.

(Empruntée à Y. Bureau et L. Rialland [7].)

Cette observation concerne un homme adressé à l'Hôtel-Dieu de Nantes pour éruption généralisée accompagnée d'un état général précaire. L'homme était en effet couvert de papules de prurigo et se plaignait d'un prurit intense. Mais l'examen clinique montrait bien d'autres choses.

Le malade était d'une pâleur très marquée, avec un œdème évident, bouffissure du visage et surtout des paupières, enflure considérable des jambes, épaissies en poteau, œdème mou et gardant le godet. C'est sur ce fond blanc cireux que tranchaient les

lésions cutanées. Le sujet était atteint d'une anémie très marquée et la numération globulaire donnait 2.360.000 globules rouges, 12.000 globules blancs et 53 p. 100 d'hémoglobine. Une ascite libre assez abondante emplissait l'abdomen et ne s'accompagnait d'aucun signe de néphrite. On relevait un syndrome hépatique assez net, de la diarrhée jaune d'ocre, une tachycardie à 120. Un syndrome d'hypothyroïdie était accusé par la disparition de la queue du sourcil et la chute à peu près complète des poils du pubis. La température oscillait entre 37 et 38 degrés. Le métabolisme basal était bas.

On commença pas administrer à ce malade de l'extrait gastrique et du foie de veau, mais sans le moindre succès. Puis on adjoignit à ce traitement de l'extrait thyroïdien à dose croissante, 5, 10, 20 cg., doses que l'on porta ensuite jusqu'à 30 et 40 centigrammes par jour. On assista alors à une véritable amélioration : œdème, lésions cutanées, diarrhée, disparurent; les lèvres et les conjonctives se recolorèrent; les examens successifs du sang accusèrent 2.820.000, 3.020.000, 3.450.000 globules rouges. Quand le malade sortit de l'hôpital, il était en parfait état et continuait à prendre 35 centigrammes d'extrait thyroïdien par jour. Quinze jours plus tard l'état s'était maintenu.

En résumé, les auteurs concluent qu'ils ont eu à traiter un malade présentant une anémie grave, du type pernicieux, accompagnée, comme il est fréquent, de prurit, de lésions cutanées et d'œdèmes, syndrome auquel s'associait des signes d'hypothyroïdite. Le traitement par les extraits gastriques et hépatiques n'a donné aucun résultat, alors que l'opothérapie thyroïdienne a transformé le sujet en quelques jours.

Cette observation est d'autant plus intéressante que l'origine hypothyroïdienne des anémies graves paraît exceptionnelle.

Observation XIV.

(Empruntée à Boros et Czoniczer [4].)

Mme L... (R.), tombe malade en 1927, à l'âge de 58 ans. Elle présente des céphalées, du vertige, une asthénie progressive, si bien que, dès le deuxième mois de sa maladie, elle ne peut plus marcher sans soutien. Dans les pieds et dans les mains apparaissent des paresthésies. En même temps débute une chute des cheveux, des poils des aisselles et du pubis. La peau devient sèche, ridée. Au bout de six mois, la malade perd ses dents.

En mai 1928 : visage bouffi, surtout au niveau des paupières. La peau est sèche, écailleuse à certains endroits. Les cheveux sont rares, les poils des aisselles et du pubis manquent complètement. Atrophie de la queue du sourcil. Toutes les dents sont tombées. La parole est ralentie, traînante; la malade ne répond qu'après un long temps de réflexion. On note encore l'abolition des réflexes rotuliens, les paresthésies des extrémités. La malade ne peut ni marcher, ni se tenir debout.

Formule sanguine :

hématies, 2.250.000;
hémoglobine, 67 p. 100;
valeur globulaire, 1,48;
leucocytes, 4.900, dont 68 p. 100 de lymphocytes.

Le liquide gastrique ne contient pas d'acide chlorhydrique libre.

Métabolisme basal, — 43 p. 100.

L'anémie et les symptômes neurologiques, après trois semaines de traitement thyroïdien, ne subissent aucune amélioration. On donne alors de l'extrait hépatique : la malade se trouve mieux après une semaine, et, après trois semaines, elle peut marcher sans secours.

En même temps, les hématies montent à 3.370.000, le métabolisme basal à — 6 p. 100.

La malade quitte la clinique en juillet 1928; elle prend encore

sous contrôle foie et thyroïde. Son état s'améliore, et on peut constater en octobre 1928 que les cheveux sont plus abondants, les poils du corps réapparaissent, la malade est vive, son élocution est normale. On trouve alors 3.500.000 hématies; le métabolisme basal est à — 10 p. 100.

Après un traitement énergique combiné par le foie et la thyroïde, le chiffre des globules rouges monte en juillet 1931 à 4 millions 480.000, les réflexes rotuliens réapparaissent, toutes les manifestations de l'anémie ont régressé.

Commentaires : La malade étudiée dans cette observation présentait donc un type bien net de coexistence d'anémie hyperchrome grave et de myxœdème, sans que l'on puisse déterminer quel syndrome était apparu le premier. L'auteur parle même d'anémie pernicieuse, mais il ne semble pas qu'il puisse s'agir de maladie de Biermer vraie, en l'absence de formes nucléées. C'était probablement une anémie grave hypoplastique.

Il faut noter l'allure sévère des deux affections : l'anémie avec 2.250.000 globules rouges, 67 p. 100 d'hémoglobine; le myxœdème avec le métabolisme basal à — 43 p. 100.

L'inefficacité du traitement thyroïdien seul est intéressante à souligner. Dans ce cas, comme dans la plupart des autres associations de myxœdème et d'anémie à type pernicieux, il fallut donner à la malade des extraits hépatiques, en plus de l'opothérapie thyroïdienne, pour faire monter le chiffre des globules rouges de 2.250.000 à 4.480.000.

Observation XV.

(Empruntée à Holböll [19].)

Il s'agit d'une femme de 54 ans, entrée à l'hôpital de Nästved en février 1933.

Son affection a débuté il y a environ deux ans par une lassi-

lude marquée, des troubles de la mémoire et des céphalées. Elle ne transpirait jamais et avait toujours froid. Ses cheveux sont en partie tombés, et sa peau est devenue épaisse, œdémateuse. Un traitement un peu irrégulier, à base de préparations thyroïdiennes, a produit un peu d'amélioration. Durant les mois qui ont précédé son entrée à l'hôpital, la malade n'a pas reçu de médication thyroïdienne, et son état s'est alors aggravé.

A l'examen : Signes caractéristiques de myxœdème. La peau, particulièrement au niveau du front, des mains, de l'avant-bras et de la jambe, est épaissie, sèche, avec un gonflement œdémateux. Les cheveux sont minces, en écheveau. Les poils du pubis et des aisselles font défaut. Taille, 1 m. 58; poids, 77 kg. 500.

Examens de laboratoire :

Métabolisme basal : — 27 p. 100.

Numération globulaire et formule leucocytaire :

Hématies, 2.030.000;

Hémoglobine, 56 p. 100;

Valeur globulaire, 1,38;

Leucocytes, 4.200 :

Neutrophiles, 45 p. 100;

Eosinophiles, 1 p. 100;

Lymphocytes, 48 p. 100;

Monocytes, 6 p. 100.

Mégalocytose et poïkilocytose.

Radiographie de l'estomac : rien d'anormal.

Le repas d'épreuve d'Ewald montre une achylie totale.

Traitement et évolution :

1° On commence avec des préparations thyroïdiennes seules, qui entraînent une rétrocession rapide de tous les signes de myxœdème. La diurèse augmente, la malade perd 8 kilos en quatre semaines, devient plus vive, mais se plaint d'une grande fatigue. Le métabolisme basal passe de — 27 p. 100 à — 9 p. 100, mais en même temps le taux d'hémoglobine tombe de 56 p. 100 à 40 p. 100, et la valeur globulaire s'élève (1,57 au lieu de 1,38). Il ne se produit aucune poussée réticulocytaire.

2° On institue alors une thérapeutique par les extraits d'estomac, tout en continuant la thyroïdine. Il se produit alors une amélioration caractéristique de l'aspect sanguin.

Au quatrième jour commence une ascension du nombre des réticulocytes, qui atteint au dixième jour un maximum de 21 p. 100. En même temps, il y a hausse du nombre des hématies et du taux d'hémoglobine, qui monte progressivement jusqu'à 98 p. 100. La valeur globulaire devient normale, et les mégalocytes disparaissent. L'état général se rétablit rapidement, et le métabolisme basal redevient normal.

Commentaires : Ici, le myxœdème semble avoir précédé l'anémie de type pernicieux. Cependant, les extraits thyroïdiens employés seuls firent bien disparaître les signes de myxœdème, mais ne purent influencer la formule sanguine : il ne s'est pas produit, durant cette période, la moindre poussée réticulocytaire, et le taux d'hémoglobine tomba même à 40 p. 100. Il est donc probable que, dans ce cas encore, l'hypofonctionnement thyroïdien ne constituait pas la cause essentielle de l'anémie, malgré l'apparition primitive du myxœdème.

Il fallut ajouter à la thyroïdine des extraits d'estomac pour obtenir une réponse réticulocytaire notable et une rémission franche de l'anémie.

Dans toutes ces observations (Lerman et Means, Boros et Czoniczer, Holböll), l'insuccès du traitement thyroïdien ne permet pas d'envisager une relation de cause à effet entre le myxœdème et l'anémie perniciosiforme. Par contre, l'observation de Lisser et Anderson fournit un bel exemple d'amélioration très nette d'une anémie hyperchrome de type primitif, avec achlorhydrie, par le traitement thyroïdien employé rigoureusement seul. Dans le cas de Bureau et de Rialland (obs. XIII), on dut de même avoir recours à un traitement thyroïdien, devant l'échec des médications ordinaires hépatiques et gastriques, et ce traitement thyroïdien amena d'importantes modifications d'un état général et d'un

aspect sanguin d'anémie grave, à forme probablement hypoplastique.

En résumé :

1° On peut observer dans le myxœdème des anémies graves avec anachlorhydrie, et même achylie.

2° Le type d'anémie hypochrome, dite essentielle, ou chloro-anémie achylique, ou encore chlorose tardive de Hayem, ne nous semble pas avoir été nettement signalé dans le myxœdème, peut-être par suite de l'omission fréquente des examens de liquide gastrique. C'est là un point intéressant à préciser dans l'avenir.

3° L'anémie hyperchrome grave peut coexister avec le myxœdème. Le développement d'une anémie hyperchrome et mégalocytaire chez l'homme ou chez l'animal après thyroïdectomie permettrait d'entrevoir dans certain cas l'apparition possible d'un syndrome d'anémie globulaire grave du type pernicieux, sous l'influence directe de l'hypofonctionnement thyroïdien, et non en vertu d'une simple coïncidence, comme l'admettent Lerman et Means. Cependant, aucun auteur n'a signalé d'anémie biermérienne vraie avec mégaloblastes. Il semble que beaucoup aient employé abusivement le terme « d'anémie pernicieuse » dans le myxœdème, ce qui fait songer faussement à une maladie de Biermer, alors qu'il s'agissait sans doute d'anémies graves à tendance hypoplastique. Cette dernière variété paraît d'ailleurs bien liée à l'hypothyroïdisme dans quelques cas : ainsi, dans les observations XII et XIII, le traitement thyroïdien a pu rétablir l'aspect sanguin normal, sans qu'aucune autre thérapeutique ait été instituée, ou alors que les traitements hépatiques ou gastriques avaient échoué.

REGLES GENERALES DU TRAITEMENT

L'opothérapie thyroïdienne peut suffire à améliorer certaines anémies liées au myxœdème ou à l'hypothyroïdisme fruste, comme le prouvent quelques-unes des observations relatées ci-dessus (obs. III par exemple). Bien plus, ce traitement est parfois le seul qui réussisse dans quelques cas d'anémies rebelles aux médications classiques martiales ou hépatiques : c'est ce que l'on peut voir aussi bien dans des anémies hypochromes (obs. IV et VII) que dans des anémies hyperchromes sévères (obs. XII et XIII).

D'une manière générale, le traitement thyroïdien agit bien dans les syndromes rappelant la chlorose, mais son influence est moins nette dans la plupart des cas d'anémie à type pernicieux. Nous exposerons séparément les règles du traitement dans ces variétés.

I. — *Traitement des chloro-anémies du myxœdème.*

Beaucoup de ces anémies hypochromes reviendront lentement à la normale sous l'influence de la médication thyroïdienne seule, qui fera en même temps disparaître le myxœdème (Lerman et Means). La régénération sanguine demandera alors six mois en moyenne, parfois davantage. On observe assez rarement des réponses plus rapides. L'ascension du taux d'hémoglobine est particulièrement difficile à obtenir. Nous avons cependant cité deux cas où l'action du traitement thyroïdien seul fut assez rapide et à peu près complète (obs. IV : deux mois, et obs. VII : quatre mois).

Lerman et Means [32] ont publié sept cas d'anémie du myxœdème avec étude détaillée du traitement. Dans un seu-

lement, l'extrait thyroïdien éleva le chiffre des globules rouges de 3.500.000 à 5.300.000, l'hémoglobine de 60 p. 100 à 80 p. 100. Dans un autre, l'extrait thyroïdien amena les globules rouges de 3.800.000 à 5.000.000, après un traitement très long (six ans). Pendant ce temps, l'hémoglobine était au contraire tombée de 70 à 49 p. 100, et il fallut finalement prescrire l'adjonction du citrate de fer ammoniacal.

Lerman et Means insistent sur le fait que l'influence du traitement thyroïdien est longue à se manifester. Parfois même, il n'y a pas la moindre régression : chez deux de leurs malades, les auteurs précités n'observèrent aucun changement sanguin appréciable après un mois de médication thyroïdienne; chez un autre après un mois et demi, et enfin chez un troisième après deux mois. Dans les cas où l'opothérapie thyroïdienne est ainsi inefficace ou par trop insuffisante, il faut prescrire, en plus, de l'extrait de foie et surtout du fer.

L'extrait de foie n'est pas très actif dans ces anémies du type hypochrome. Au mieux, il provoque une légère augmentation du nombre total des globules rouges. Ainsi, dans un exemple de Lerman et Means, le nombre des globules rouges fut élevé de 3.000.000 à 3.500.000 en un mois, mais le taux d'hémoglobine ne fut pas changé; la réponse réticulocytaire fut également faible. Le foie entier, à raison de 100 grammes par jour, donna des résultats analogues. On sait que l'opothérapie hépatique a surtout pour résultat d'activer la maturation des cellules jeunes de la moelle. Son emploi sera donc particulièrement indiqué dans les cas d'anémies hyperchromes du type pernicieux. Par contre, dans les chloro-anémies du myxœdème, il faut prescrire en général, en plus du traitement thyroïdien, des préparations ferrugineuses, comme il est d'usage dans la plupart des anémies hypochromes. De cette façon, les extraits thyroïdiens d'une part stimuleront l'érythropoïèse; le fer, d'autre part, assurera la régénération hémoglobinique. Cette thérapeutique mixte s'est montrée particulièrement efficace chez trois malades de Lerman et Means.

Les indications du traitement par le fer sont multiples : on l'emploiera principalement dans les cas où le taux d'hémoglobine reste bas et dans les cas où la réponse au traitement thyroïde est trop lente dans son ensemble. La régénération sanguine s'effectue ainsi aussi bien dans les anémies où les globules rouges et le taux d'hémoglobine sont tous les deux réduits que dans celles où l'hémoglobine seule est réduite. Si cette régénération sanguine est amorcée par l'extrait thyroïdien, le fer l'accélérera très nettement, non pas en agissant sur la moelle osseuse, mais en permettant aux cellules médullaires jeunes issues de la stimulation thyroïdienne de compléter leur taux d'hémoglobine normal. On voit alors les hématies augmenter, et plus encore l'hémoglobine. Dans un cas d'anémie hypochrome persistante, malgré le traitement thyroïdien, Lerman et Means ont observé après l'emploi de citrate de fer ammoniacal une montée des globules rouges de 3.750.000 à 5.500.000 et de l'hémoglobine de 60 p. 100 à 90 p. 100 en deux mois. Dans un autre cas, où l'extrait thyroïdien, puis l'extrait de foie avaient élevé les globules rouges de 3.800.000 à 5.000.000, puis à 5.500.000, mais sans changer le taux d'hémoglobine, le citrate de fer ammoniacal amena en deux mois l'hémoglobine à 85 p. 100. On a donc la preuve de l'utilité fréquente du traitement par le fer dans les chloro-anémies du myxœdème, particulièrement pour le rétablissement du taux normal d'hémoglobine. Les préparations ferrugineuses seules sont souvent insuffisantes (obs. V et VII) : ce qu'il faut rechercher, c'est l'action combinée et harmonieuse des extraits thyroïdiens au point de vue de la formation des érythrocytes, et du fer au point de vue de la reconstitution hémoglobinique.

L'effet associé du fer et du foie ne semble guère supérieur à celui du fer seul. Cependant, la thérapeutique hépatique peut être d'une réelle utilité dans les cas assez rares où la réponse au fer et au traitement thyroïdien n'est pas complète. Il est alors logique de supposer que l'extrait hépatique ou le foie total agissent en perfectionnant la maturation des

cellules jeunes produites par stimulation thyroïdienne. Dans un dernier exemple de Lerman et Means, l'usage combiné du fer et de 200 grammes de foie par jour a permis le parachèvement de la régénération sanguine, déjà bien amorcée par le fer et l'extrait thyroïdien, les globules rouges passant de 1.300.000 à 5.000.000 et l'hémoglobine de 80 à 90 p. 100. On pourra donc songer à employer la médication hépatique quand les préparations ferrugineuses et thyroïdiennes n'auront pas suffi à porter l'amélioration sanguine jusqu'au stade de perfection ultime : l'hormone thyroïdienne provoquant la formation rapide de cellules médullaires jeunes et le fer apportant le substratum hémoglobinique nécessaire, on conçoit qu'il se trouve parfois utile d'ajouter le troisième facteur de l'hématopoïèse normale, c'est-à-dire l'extrait de foie ou le foie total.

II. — *Traitement des anémies hyperchromes du myxœdème.*

Ici, dans la très grande majorité des cas, l'opothérapie thyroïdienne seule ne suffit pas à améliorer l'anémie. C'est qu'en effet, comme nous l'avons déjà signalé, il n'y a pas dans la maladie de Biermer une insuffisance de production de cellules médullaires jeunes. La réparation sanguine est au contraire active, mais hâtive et précaire, avec passage d'éléments insuffisamment évolués dans la circulation. L'extrait thyroïdien ne ferait qu'accélérer inutilement cette formation de cellules jeunes, sans pouvoir assurer leur maturation : pour obtenir ce dernier résultat et lutter ainsi efficacement contre la véritable cause de l'anémie pernicieuse, il faut employer l'extrait de foie ou le foie total.

On a ainsi une thérapeutique raisonnée des anémies pernicieuses plastiques du myxœdème :

1° Le traitement thyroïdien assure la prolifération initiale des cellules-souches de la moelle osseuse (hémohistioblastes).

Les réserves d'éléments jeunes nécessaires à la réparation sanguine sont ainsi constituées;

2° Le traitement hépatique joue un rôle essentiel en amenant à maturation les cellules jeunes produites par la stimulation thyroïdienne.

Finalement, il y aura un nombre suffisant d'éléments sanguins, grâce à l'extrait thyroïdien, et ces éléments se trouveront suffisamment évolués jusqu'à l'état d'hématies capables d'un fonctionnement normal, grâce à la médication hépatique.

En général, il faut donc prescrire l'emploi combiné de l'opothérapie thyroïdienne et du foie dans les anémies pernicieuses du myxœdème. Il est probable qu'il s'agit le plus souvent d'un hypothyroïdisme secondaire : le corps thyroïde s'épuiserait inutilement à fournir la réparation sanguine hâtive et précaire et l'accélération du cycle hémopoïétique qui caractérisent l'anémie pernicieuse.

Cependant, Janet M. Vaughan [53] (1932) signale des anémies pernicieuses ayant répondu au traitement thyroïdien seul. Boros et Czoniczer [4] ont vu cinq cas d'anémie macrocytaire et même une anémie pernicieuse typique s'améliorer par l'extrait thyroïdien seul (dans un cas, les globules rouges passèrent de 2.900.000 à 4.000.000 en trois mois). Deux observations précitées (XII et XIII) apportent des faits analogues. Ce sont probablement là des exemples d'anémies pernicieuses hypoplastiques, dominées non plus par l'insuffisance de maturation des cellules de la moelle osseuse, comme la maladie de Biermer vraie, mais par la diminution des fonctions hémopoïétiques, la tendance à l'anhématopoïèse. Ici encore, l'hypothyroïdisme peut être secondaire à l'anémie, le corps thyroïde s'épuisant à lutter contre l'hypofonctionnement médullaire dont la cause reste inconnue. Mais on peut aussi admettre un hypothyroïdisme primitif provoquant le ralentissement physiologique de la moelle osseuse et l'apparition consécutive de l'anémie de

type hypoplastique. Dans les deux hypothèses, on comprend l'utilité et même le rôle primordial du traitement thyroïdien, qui permet de lutter contre la tendance à l'anhématopoïèse, quelle qu'en soit la cause.

Dans les cas où il y a une simple coexistence de myxœdème et d'anémie pernicieuse, comme le signalent Means, Lerman et Castle (obs. X et XI), il est bien évident qu'un traitement mixte par les extraits hépatiques et thyroïdiens s'impose, chaque syndrome répondant à sa médication propre.

Conclusions.

1° *Traitement des anémies hypochromes.* — L'extrait thyroïdien employé absolument seul peut agir d'une manière à peu près complète dans les chloro-anémies du myxœdème. Ce n'est pas le cas le plus fréquent, et le retour de l'aspect normal du sang est en général lent. Toutefois, nous citons deux observations où ce traitement simple s'est montré suffisamment actif et rapide (obs. IV et VII).

Le foie peut déclencher une réponse globulaire qui ne dépasse guère un demi-million de globules rouges dans la plupart des cas. L'hémoglobine n'est que peu influencée.

Le fer semble l'élément de choix, surtout pour l'hémoglobine. Il provoque une amélioration rapide de la chloro-anémie du myxœdème, même chez des malades dont l'état sanguin n'a pas été amélioré par l'opothérapie thyroïdienne. Eventuellement, l'adjonction d'extrait de foie ou de foie total peut permettre l'ultime perfectionnement de la régénération sanguine déjà en bonne voie.

2° *Traitement des anémies hyperchromes.* — L'opothérapie thyroïdienne seule échoue en général : il s'agit alors d'une maladie de Biermer vraie où il y a non pas défaut de stimulation, mais défaut de maturation des cellules jeunes de la moelle osseuse. On doit donc faire le traitement hépatique, mais ne pas oublier l'extrait thyroïdien associé pour lutter contre l'hypothyroïdisme secondaire à l'anémie.

Le traitement thyroïdien seul agit bien dans les cas d'anémies hypoplastiques graves, où domine la tendance à l'anhématopoïèse. Les observations XII et XIII entrent sans doute dans cette catégorie.

3° *En définitive*, un traitement mixte est le plus souvent indiqué :

extrait thyroïdien et fer pour les chloro-anémies;

extrait thyroïdien et foie pour les anémies hyperchromes.

CONCLUSIONS GENERALES

I. — La présence d'une anémie modérée n'est pas rare chez les myxœdémateux.

II. — Cette anémie semble bien liée, au moins pour une part, à l'hypothyroïdisme.

En effet :

1° La thyroïdectomie, chez l'homme et chez l'animal, abaisse le chiffre des hématies et le taux de l'hémoglobine, et amène un état d'hypofonctionnement typique de la moelle osseuse, traduit par un aspect histologique spécial.

2° Par contre, l'ingestion ou l'injection d'extraits thyroïdiens élèvent le chiffre des hématies et le taux d'hémoglobine et amènent une prolifération de cellules médullaires jeunes.

III. — On conçoit donc le développement possible d'une anémie sous l'influence directe du myxœdème :

— soit par défaut de stimulation de la moelle osseuse;

— soit par destruction exagérée des hématies, ce qui résulterait de l'abaissement de la résistance globulaire.

La diminution éventuelle d'une érythropoïèse directe du corps thyroïde paraît bien problématique.

Les corrélations entre le corps thyroïde et les autres glandes à sécrétion interne sont mal connues en ce qui concerne l'hématopoïèse.

IV. — Fréquemment, des facteurs extrathyroïdiens inter-

viennent dans la genèse des anémies observées chez les myxœdémateux :

1° On doit retenir le rôle de la carence en fer dans les anémies hypochromes et de la carence du principe antianémique du foie dans les anémies hyperchromes.

2° En ce qui concerne les anémies graves :

a) le rôle de l'hypothyroïdisme est indéniable dans certaines anémies aplastiques ou hypoplastiques, où domine la tendance à l'anhématopoïèse.

b) par contre, l'hypothyroïdisme ne paraît guère pouvoir déclencher les anémies de Biermer vraies, où domine le défaut de maturation des cellules médullaires jeunes. Ici, l'insuffisance du principe antianémique du foie est primordiale.

V. — Cependant, l'hypothyroïdisme pourrait être en jeu dans les anémies plus souvent qu'on ne le dit :

1° soit comme facteur primitif provoquant l'anémie;

2° soit comme facteur secondaire à l'anémie, mais influant à son tour sur elle.

VI. — On observe dans le myxœdème des anémies du type hypochrome ou hyperchrome :

1° Les anémies hypochromes sont les plus fréquentes Elles sont en général légères ou modérées, mais les cas sévères sont moins rares que ne l'indique l'opinion classique. La valeur globulaire est le plus souvent voisine de l'unité. On doit noter la fréquence des ménorragies. L'anémie hypochrome achylique, ou chlorose tardive de Hayem, n'a pas été signalée : des recherches plus précises devront sans doute être effectuées dans ce sens, avec des examens systématiques du liquide gastrique;

2° Les anémies hyperchromes sont moins répandues. Elles peuvent être plastiques (maladie de Biermer), ou hypoplastiques.

VII. — Le traitement des anémies du myxœdème peut être ainsi schématisé :

1° En général, il faut instituer une thérapeutique mixte :
— extraits thyroïdiens et extraits hépatiques ou gastriques en cas d'anémie hyperchrome;
— extraits thyroïdiens et préparations ferrugineuses en cas d'anémie hypochrome.

2° Si le traitement thyroïdien employé seul n'a absolument aucun effet de régénération sanguine, il semble qu'il s'agisse d'une simple coexistence d'anémie et de myxœdème. C'est ce que l'on voit dans la plupart des cas d'anémie pernicieuse plastique, où le traitement hépatique agit bien.

3° Par contre, dans certains cas, le traitement thyroïdien peut être le seul efficace, aussi bien pour des anémies hypochromes que pour des anémies hyperchromes graves avec tendance hypoplastique. Dans ces cas, et dans ceux où l'adjonction d'extraits thyroïdiens aux médications martiales et hépatiques est nécessaire pour assurer une régénération sanguine complète, on ne peut rejeter l'influence de l'hypothyroïdisme sur la constitution de l'anémie.

4° On dépistera les signes de myxœdème secondaire apparaissant parfois au cours d'une anémie et contribuant à aggraver cette anémie causale. Ici encore, l'opothérapie thyroïdienne aura sa raison d'être. Elle mérite aussi d'être essayée dans certaines anémies graves, dites cryptogéniques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DUPÉRIÉ.

Vu :
Le Doyen,
PIERRE MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
Bordeaux, le 14 décembre 1937.
A. TERRACHER

BIBLIOGRAPHIE

Les numéros figurant dans le texte entre crochets après les noms d'auteurs correspondent aux numéros ci-dessous.

1. Askanazy. — Les fonctions de la moelle osseuse. *Le Sang*, t. IV, 1, 1930.
2. Bezançon, Jacquelin et Cayla. — Contribution à l'étude physiopathologique des états d'hyperhémolyse. Rôle du froid et de l'insuffisance thyroïdienne dans ces états. *Annales de médecine*, t. XXVII, n° 2, p. 113-123, 1930; résumé in *Le Sang*, p. 504-505, 1930.
3. Blumenthal. — Cité par Lim, Sarkar et G. Brown (Voir *infra*).
4. Boros et Czoniczer. — Klinische angaben über Wirkung der Schilddrüse auf die Blutbildung. *Klin. Wochens.*, 1, p. 573, 20 avr. 1935.
5. Briskas. — Myxœdème avec anémie hypochrome et hypercholestérolémie chez une enfant de 4 ans. *Arch. de méd. des enf.*, 39, p. 591-600, sept. 1936.
6. Buchholtz. — Un cas de myxœdème avec anémie grave survenu après le traitement radiothérapique d'une maladie de Basedow. *Jydsk med. Selokabs Forhandlinger*, p. 1, 1930; cité in *Le Sang*, t. VI, p. 305, 1932.
7. Bureau et Rialland. — Anémie grave et insuffisance thyroïdienne. *Gazette médicale*, août-sept. 1937.
8. Capitan. — La chlorose thyroïdienne. *C. R. Soc. biol.*, 18 déc. 1897.
9. Collin (Rémy). — Recherches sur l'érythropoïèse dans l'hypophyse. *Rev. franç. d'endocrinologie*, t I, n° 2, 1923.
10. Emery. — The blood in myxedema. *Am. Journal of the Medical Sciences*, p. 577, 1923.

10 *bis*. Esser. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, LXXXIX, p. 576, 1907; cité par Tatum (voir *infra*).

11. Fellinger et Pfleger. — Experimentelle Untersuchungen über die Einfluss der Schilddrüse auf die Erythropoese. *Zeitsch. f. exper. Med.*, 98, p. 567, 1936.

12. Fonio. — Ueber den Einfluss von Basedowstruma und Kolloidstruma präparaten und Thyreoidin auf den Stickstoffwechsel und auf des Blutbild von Myxödem unter Berücksichtigung ihres Jodgehaltes. *Mitt. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 24, p. 123, 1912.

13. Garnier et Huguenin. — Physiologie de Roger (Les glandes endocrines : le corps thyroïde).

14. Giffin et Bowler. — *Minnesota med. Association*, 1922.

15. Green et Kunde. — The acidity of the gastric contents of normal, cretin and hyperthyroid rabbits. *Am. Journ. of Physiology*, t. 95, p. 626, 1930.

16. Gualdi. — *Revista ospedaliera*, p. 269, mai 1934.

17. Hayem. — Du sang et de ses altérations anatomiques, 1889.

18. Hideo Nakao :

1° Die Bezichungen zuischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark. *Biochem. Zeitschft*, 163, p. 161, 1925.

2° Fortgesetze Untersuchungen über die Bezichungen zuischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark, *Biochem. Zeit.*, 166, p. 337, 1925.

19. Holböll :

1° Anoëmia perniciosa und Myxödem. *Acta medica scand.*, supp. LXXVIII, p. 541, 1936.

2. Hospitalstid, vol. 78, p. 1181, 1935.

20. Hoskins et Sleeper. — Cités par Hubble (voir *infra*).

21. Hubble (Douglas) et M. B. Lond. — The influence of the endocrine system in blood disorders. *The Lancet*, vol. CCXXV, p. 113, 1933.

22. Jeandelize. — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne. Thèse Nancy, 1902.

23. Jedlowski. — Cité par Hubble (Voir *supra*).

24. Jeulain. — De la chlorose thyroïdienne. Thèse Paris, 1898.

25. Keefer. — *International clinics*, vol. 4, déc. 1936.

26. Kerppola (W.). — *Finska lak.-sällsk. handl.*, 1923, LXV, 330; résumé in *Journ. Am. Med. Ass.*, 1923, LXXXI, p. 1401.

27. Khmara. — Les modifications de la morphologie du sang après thyroïdectomie. *Medizinsky Journal Dniepropetrovska*, 1928; cité in *Le sang*, t. IV, p. 421, 1930.

28. Kocher :

1° Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen. *Arch. f. klin. Chir.*, 29, p. 254, 1883.

2° Die Schilddrusenfunkion. *Cor-Bl. f. Schweitz Aerzte*, 1895.

3° Das Blutbild bei cachexia thyreopriva. Myxödem, cretinoïd Zustände. *Arch. f. klin. Chir.*, t. 99, p. 280, 1912.

29. Kraepelien. — Ueber Myxödem. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, p. 587, 1892.

30. Kunde, Green et Burns. — Blood changes in experimental hypo and hyperthyroïdism (rabbit). *Am. J. Physiol.*, 99, p. 469, 1932; citent Adams et Sherklet.

31. Lebreton et Vaquez. — Un cas de myxœdème infantile. *Soc. méd. des hôp.*, p. 22, 1895.

32. Lerman et Means. — Treatment of the anemia of myxœdema. *Endocrinology*, t. 16, p. 533, 1932.

33. Lim, Sarkar et G. Brown. — The effect of thyroïd feeding on the bone marrow of rabbits. *Journal of Pathology and Bacteriology*, t. 25, p. 228, 1922.

34. Lisser et Anderson. — Three cases of adult myxedema in women, reported for the purpose of calling attention to their widely different symptomatology : case 2, associated with anemia; case 3, associated with menorrhagia. *Endocrinology*, t. 15, p. 365, 1931.

35. Mackenzie. — Anemia in hypothyroïdism. *J. A. M. A.*, 86, p. 462, 1926.

36. Mansfeld (G.). — Blutbildung und Schilddrüse. *Pflüger's Archiv. f. Physiologie*, 152, p. 23, 1913.

37. Mansfeld (G.) et Valentin Orban. — Uuber die Bezichungen von Schilddrüse und Milz zur Blutbildung. *Archiv. f. exper. Pathol.*, 97, p. 285, 1923.

38. Masoin (de Louvain). — *Bulletin Académie royale de médecine de Belgique*, janv. 1895.

39. Means, Lerman et Castle. — The coexistence of myxedema and pernicious anemia. *Trans. of the Assoc. of Am. Physicians*, vol. XLV, p. 363, 1930.

40. Merklen, Gounelle et Israël. — Anémie hypochrome à évolution prolongée chez une myxœdémateuse. *Soc. méd. des hôp.*, n° 27; séance du 3 novembre 1933.

41. Minot. — Two cases of anemia. *The Medical clinics of North America*, vol. 4, n° 6, p. 1733, mai 1921.

42. Möller (Egger). — *Acta medica scand.*, supp. LXXVIII, 1936.

43. Nyiri. — L'anémie chez les myxœdémateux. Thèse Paris, 1935.

44. Riccitelli. — Betrachtungen über die klinische Bedentung der hämoendokrinopathischen syndrome. *Münchener medizinische Wochens.*, t. LXXIX, p. 1745-1746, 1932; cité in *Le sang*, t. VII, p. 832, 1933.

45. Rogoff (J. M.) et G. N. Stewart. — *Am. J. Physiol.*, 78, p. 711, 1926.

46. Scherman. — *Vratchebnoïe Dielo*, n° 20, 1928; cité in *Le sang*, t. IV, p. 420, 1930.

47. Stern (Beatrice) et Altschule. — Haematological studies in hypothyroïdism following total thyroïdectomy. *Journ. ol clinical Investigation*, p. 633, 1936.

48. Sharpe et Bisgard. — The relation of the thyroïd gland to hematopoïesis. Experimental total thyroïdectomy in the rabbit. *J. Lab. and Clin. Med.*, 21, p. 347, 1936.

49. Stone. — The occurrence of anemia in myxedema. *Ann. Int. Med.*, 2, p. 215, 1928.

50. Tatum. — Morphological studies in experimental cretinism. *The Journal of experimental Medicine*, t. 17, p. 636, 1913; cité Esser.

51. Unverricht. — Thyroidea und Erythropoese. *Klin. Wochens.*, p. 166, 1923.

52. Vaquez. — Examen du sang de sujets myxœdémateux. Soc. méd. des hôp., séance du 22 janv. 1897.

53. Vaughan (Janet M.). — The treatment of anemias. *The Lancet*, t. I, p. 122-124, 16 janv. 1932.

54. Weissenbach. — Les syndromes anémiques (Bibl. des grands syndromes). Doin, Paris, 1924.

55. Zondek. — Der Einfluss Kleiner Thyreodinmenger auf des rote Blutbild. *Deutsch med. Woch.*, n° 31, p. 1033, 1922.

20,538. — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1937